

Über die lipidsenkenden Eigenschaften von Ciba 13,437-Su sowie dessen Einfluß auf
die relative Zusammensetzung des Fettsäuremusters der Serumtriglyceride.

vorgelegt von
Roger E. Krämer

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554401_0036

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität

Über die lipidsenkenden Eigenschaften von Ciba 13,437-Su sowie dessen Einfluß auf
die relative Zusammensetzung des Fettsäuremusters der Serumtriglyceride.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Würde eines Doktors
der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
Mainz

vorgelegt von
Roger E. Krämer
aus Grossmain/Salzburg

Mainz 1971

Dekan: Prof.Dr.med.Dr.med.dent. W. Ketterl
Referent: Prof.Dr.med. G.J. Kremer
Korreferent: Prof.Dr.med. P. Schölmerich
Direktor der II. Medizinischen
Klinik und Poliklinik der Johannes-
Gutenberg-Universität, Mainz

Tag der mündlichen Prüfung: 18.4.1972

Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst, Mainz



Meinem verstorbenen Onkel
Dipl. Ing. Adolf Schuler gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung und Problemstellung	1
II. Untersuchungsmaterial und Methodik	17
A. Quantitative Erfassung der Lipidspiegel	17
B. Arbeitsgang der Untersuchungen	21
1. Extraktion der Gesamtlipide	22
2. Quantitative Bestimmung des Triglycerid- und Phosphatidgehalts	22
3. Trennung der Gesamtlipide in die Einzellipide	22
4. Umesterung der aufgetrennten Lipide in die Fettsäuremethylester	24
5. Gaschromatographische Analyse der Fettsäuremethylester der Triglyceride	24
C. Statistische Methodik	27
III. Ergebnisse	28
A. Wirkung von Ciba 13,437-Su auf den Triglyceridspiegel bei Patienten mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien vor und nach Therapie	28
B. Wirkung von Ciba 13,437-Su auf den Phospholipidspiegel bei Patienten mit verschiedenen Arten von Hyperlipoprotein- ämien vor und nach Therapie	32
C. Wirkung von Ciba 13,437-Su auf das Fettsäurespektrum der Triglyceride bei Patienten mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien vor und nach Therapie	36
IV. Diskussion	45
V. Zusammenfassung	53
VI. Literaturverzeichnis	55

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Krankhafte Erhöhungen des Blutfettspiegels sind seit langem bekannt; diese pathologischen Abweichungen sind in jüngster Zeit immer häufiger Gegenstand von Untersuchungen geworden, nachdem es gelungen ist, die mannigfachen Krankheitsbilder nach ätiologischen und pathogenetischen Gesichtspunkten zu differenzieren und entsprechende Behandlungsmaßnahmen durchzuführen.

Triglyceride, Phospholipide, Cholesterin und freie Fettsäuren zählen zu den wichtigsten Vertretern der im Blutplasma nachweisbaren Lipide; daneben kommen noch eine Reihe anderer Lipide vor, auf die jedoch nicht näher eingegangen werden soll.

Die wasserunlöslichen Lipide sind im Blutplasma an Proteinkörper gebunden und kreisen so als wasserlösliche Lipoproteine im Blut.

Die Lipoproteine unterscheiden sich voneinander durch:

1. Molekülgröße
2. Dichte
3. Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld
4. Verhältnis Protein- zu Lipidanteil
5. Proteinzusammensetzung
6. Lipidzusammensetzung

Am gebräuchlichsten ist die Unterteilung der Lipoproteine nach der Dichte (1,2):

1. Lipoproteine mit hoher Dichte zwischen 1,063 und 1,21 g/ml
(HDL = High Density Lipoproteins)
2. Lipoproteine mit niedriger Dichte zwischen 1,006 und 1,063 g/ml
(LDL = Low Density Lipoproteins)
3. Lipoproteine mit sehr niedriger Dichte zwischen 0,92 und 1,006 g/ml
(VLDL = Very Low Density Lipoproteins)

Durch elektrophoretische Verfahren lassen sich die einzelnen Lipoproteine auftrennen. Wir bedienen uns meist der Elektrophorese auf Agarose in einem albuminhaltigen Puffer auf Papier oder auf Acetatfolie. Abbildung 1 gibt eine Übersicht:

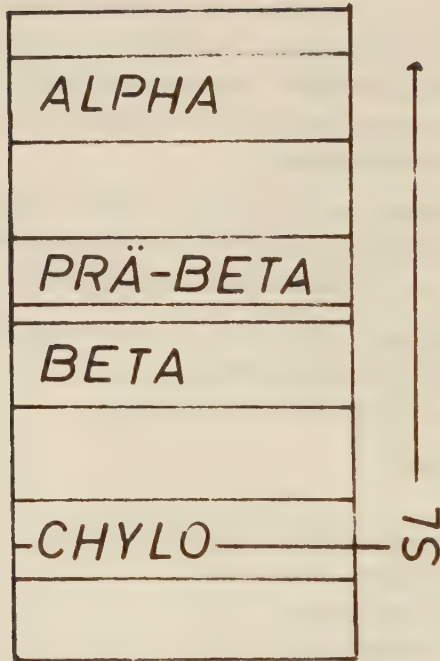


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Lipoproteinbanden in der Lipid-elektrophorese. SL = Startlinie

Es lassen sich regelmäßig 3 Banden nachweisen, die den oben genannten Lipoproteinklassen entsprechen (3,4):

1. Alpha-Lipoproteine (HDL)
2. Beta-Lipoproteine (LDL)
3. Prä-Beta-Lipoproteine (VLDL)

Im postprandialen Plasma findet sich noch eine vierte Bande, die an der Startlinie der Elektrophorese liegenbleibt; sie besteht aus den Chylomikronen.

Die mit der Nahrung aufgenommenen exogenen Triglyceride werden in den Chylomikronen transportiert, deren Bildung in der Darmwand erfolgt; von dort gelangen sie über den ductus thoracicus in die Blutbahn. Durch die Lipoproteinlipase werden die Triglyceride hydrolytisch gespalten und die freiwerdenden Fettsäuren werden dann von Leber, Muskulatur oder von Depotfett aufgenommen. Auf diese Weise wird das durch die Anwesenheit der Chylomikronen milchig getrübe Plasma geklärt, d.h. das Chylomikronenfett fließt ins Gewebe ab. Fehlt die Lipoproteinlipase oder kann sie nicht aktiviert werden, so bleibt die Klärung des Plasmas aus und das Nahrungsfett bleibt lange Zeit im Blut nachweisbar.

In der Prä-Beta-Fraktion finden sich die in der Leber aus Fettsäuren der Nahrung, des Depotfetts oder aus Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels synthetisierten endogenen Triglyceride. Der gesamte Prä-Beta-Lipoproteinkomplex wird in der Leber gebildet und an das Blut abgegeben.

Die Bande der Beta-Lipoproteine enthält den Hauptteil des im Plasma nachweisbaren Cholesterins; auch dieser Komplex wird in der Leber sowie zum Teil in der Darmwand gebildet und an das Blut abgegeben.

Über die Alpha-Lipoproteinfraktion ist noch wenig bekannt. Auch sie wird wahrscheinlich in der Leber synthetisiert. Auffällig ist, daß diese Bande relativ arm an Lipiden ist und reich an Proteinen.

Tabelle 1: Chemische und physikalische Charakteristika der Lipoproteine (1)

SP = Serumproteine

Bezeichnung	VLDL		LDL	HDL	SP
Dichte	0,92		1,006	1,063	1,21
Sf-Wert	4×10^4	400	20	0	1,35
Elektrophorese	Chylo	Prä-Beta	Beta	Alpha	
Gehalt an:					
% Protein	2	8	21	50	
% Triglyceride	84	50	11	8	
% Cholesterin	7	24	46	20	
% Phospholipide	7	18	22	22	
Menge Lipide in mg%	300 – 350		150 – 280		

Aus Tabelle 1 wird ersichtlich, daß

1. mit abnehmender Dichte die Molekülgröße zunimmt und das Verhältnis zwischen Lipid- und Proteinkomponente zu Gunsten des Lipidanteils verschoben wird,
2. die Lipidzusammensetzung jedes der einzelnen Lipoproteine ein charakteristisches Muster aufweist,
3. alle in der Tabelle aufgezählten Lipide als fester Bestandteil in jedem Lipoproteinmolekül vorkommen, wenn auch in unterschiedlicher Konzentration.

Für die Bezeichnung einer Blutfetterhöhung ist als übergeordneter Begriff der Ausdruck Hyperlipidämie üblich. Da nun eine solche Erhöhung nicht einzelne Lipide betrifft, sondern den gesamten Lipoproteinkomplex, ist die Bezeichnung Hyperlipoproteinämie genauer und ebenfalls eingeführt.

Hyperlipoproteinämien, die mit einer starken Vermehrung der Triglyceride einhergehen verleihen dem Blutserum eine sahnartige Trübung, die als lipämische Trübung oder als Lipämie bezeichnet wird. Früher nannte man alle Hyperlipoproteinämien mit einer lipämischen Trübung des Serums Hyperlipämien.

Die erste Mitteilung über eine solche Hyperlipämie stammt von Bürger und Grütz (5), die dieses Krankheitsbild im Jahre 1932 zum erstenmal beschrieben haben unter dem Titel: Hepatosplenomegale Lipoidose mit Xanthomatose der Haut und der Schleimhäute.

Nach Fredrickson (2,4) lassen sich die Hyperlipoproteinämien in 5 Typen einteilen, wo bei die Alpha-Lipoproteine nicht miteinfaßt sind, da bislang keine Hyperlipoproteinämie mit isolierter Vermehrung der High Density Lipoproteins (HDL) bekannt ist.

Tabelle 2: Klassifikation der Hyperlipoproteinämien nach dem Verhalten der Lipoproteine in der Lipidelektrophorese (2,4)

Bezeichnung nach dem Verhalten der Lipoproteine in der Lipidelektrophorese	Andere Bezeichnung; sie richtet sich nach dem jeweils am meisten erhöhten Lipid
Typ I Hyperchylomikronämie	exogene, fettinduzierbare oder alimentäre Hypertriglyceridämie
Typ II Hyper-Beta-Lipoproteinämie	essentielle familiäre xanthomatöse Hypercholesterinämie
Typ III Broad-Beta-Disease	familiäre Hypercholesterinämie mit Hypertriglyceridämie (Mischform)
Typ IV Hyper-Prä-Beta-Lipoproteinämie	endogene, kohlenhydratinduzierbare oder kalorieninduzierbare (familiäre) Hypertriglyceridämie
Typ V Hyper-Prä-Beta-Lipoproteinämie mit Hyperchylomikronämie	gemischt exogene und endogene Hypertriglyceridämie

Bei Typ III scheint eine Störung im Aufbau des gesamten Lipoproteins vorzuliegen; in der Elektrophorese läßt sich nur eine breite Beta-Bande nachweisen. Eine Prä-Beta-Bande ist nicht abgrenzbar. Man spricht deshalb von einer "Broad-Beta-Disease".

Alle Formen der Hyperlipoproteinämien können entweder als essentielle familiäre Erkrankungen ohne bekannte Ursachen auftreten oder als symptomatische Hyperlipoproteinämien, bei denen immer eine Grundkrankheit die Ursache der Erkrankung darstellt. Oft ist die Trennung beider Formen schwierig, da die primäre Erkrankung nicht immer ohne weiteres zu erkennen ist.

Die Symptome einer Hyperlipoproteinämie sind äußerst vielfältig und unterschiedlich in Häufigkeit und Intensität. Die wichtigsten Krankheitszeichen außer der Blutfetterhöhung sind:

1. Hepatosplenomegalie
2. Xanthomata und Xanthelasma
3. Abdominalkrisen
4. Lipaemia retinalis
5. Arcus lipoides corneae
6. Übergewichtigkeit

Werden die Symptome nicht rechtzeitig als Ausdruck der Hyperlipoproteinämie diagnostiziert und behandelt, so kommt es sehr häufig als Folge der erhöhten Blutfette zu arteriosklerotischen Veränderungen am Gefäßsystem, die oft zum Tode führen, z.B. Arteriosklerose der Koronargefäße und der peripheren Gefäße, Koronarinsuffizienz und Myokardinfarkt, was zahlreiche Untersuchungen und epidemiologische Studien bestätigen (6-13).

Die symptomatischen Hyperlipoproteinämien kommen nun im Rahmen zahlreicher Grunderkrankungen vor. Eine Übersicht gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Vorkommen symptomatischer Hyperlipoproteinämien bei verschiedenen Grunderkrankungen (14)

Grunderkrankung	Mögliche Art der sekundären Hyperlipoproteinämie
Diabetes mellitus	Typ IV und V
Nephrotisches Syndrom	Typ II; (IV)
Hypothyreose	Typ II; (IV)
Chron. Pankreatitis	Typ III; IV und V
Chron. Alkoholabusus	Typ III; IV und V
Dysglobulinämien	Typ IV und V
Glykogenose	Typ IV
u.a.m.	

Es gilt jetzt, die verschiedenen Formen der Hyperlipoproteinämien im einzelnen kurz zu behandeln.

Typ I Hyperchylomikronämie

Pathogenese	: Mangel an Lipoproteinlipase oder fehlende Aktivierung des Enzymsystems
Elektrophorese	: Bande der Chylomikronen stark verbreitert
Laborbefund	: Triglyceride stark erhöht bis zu 15000 mg/100 ml Serum. Cholesterin ebenfalls erhöht (etwa 1/8 des Triglyceridwertes)
Klinischer Befund	: Plasma lipämisch getrübt Abdominalkrisen, Hepatosplenomegalie, eruptive Xanthomata der Haut
Erbgang	: Autosomal rezessiv
Therapie	: Fettarme Ernährung

Es handelt sich um eine essentielle, familiäre Erkrankung, die schon im Kindesalter auftritt.

Typ II Hyper-Beta-Lipoproteinämie

Pathogenese	: Noch nicht restlos geklärt
Elektrophorese	: Bande der Beta-Lipoproteine stark verbreitert
Laborbefund	: Cholesterin und Phospholipide stark erhöht, Triglyceride normal oder leicht erhöht
Klinischer Befund	: Plasma klar Tendinöse und tuberöse Xanthomata an den Achillessehnen und den Streckseiten der Extremitäten Xanthelasmen in der Periorbitalgegend

Arcus lipoides corneae

Frühzeitige Arteriosklerose der Koronararterien und anderer Gefäße

- Erbgang : Autosomal dominant mit unterschiedlicher Penetranz
- Therapie : Bei Übergewichtigen soll durch Kalorienrestriktion das Normalgewicht wiederhergestellt werden. Tierische Fette sowie cholesterinhaltige Nahrungsmittel sollen gemieden werden. Medikamentöse Zusatzbehandlung.

Die essentielle Form wird als familiäre xanthomatöse Hypercholesterinämie bezeichnet; die symptomatische Form wird vorwiegend bei Hypothyreose und Nephrose beobachtet.

Typ III Broad-Beta-Disease

- Pathogenese : Noch nicht restlos geklärt; es handelt sich wahrscheinlich um die Bildung eines abnormen Lipoproteins
- Elektrophorese : Breite Bande, die den gesamten Bereich der Prä-Beta- und Beta-Lipoproteine einnimmt
- Laborbefund : Triglyceride und Cholesterin bis zu maximal 1500 mg/100 ml Serum erhöht
- Klinischer Befund : Plasma trüb bis milchig, Xanthomata der Haut, Periorbitale Xantheasmen, Arcus lipoides corneae, Latente Kohlenhydratstoffwechselstörungen, Frühzeitige Arteriosklerose mit Ausbildung von Verschußkrankheiten
Gelbliche Fettablagerungen an den Handinnenflächen
- Erbgang : Noch nicht restlos geklärt
- Therapie : Gewichtsreduktion bei Übergewichtigen
Cholesterinfreie Diät, medikamentöse Zusatzbehandlung.

Typ IV Hyper-Prä-Beta-Lipoproteinämie

Pathogenese	: Verstärkte Triglyceridsynthese in der Leber oder verminderte Utilisation in der Peripherie
Elektrophorese	: Bande der Prä-Beta-Lipoproteine verbreitert
Laborbefund	: Triglyceride sehr stark erhöht bis zu 15000 mg/100 ml Serum, Cholesterin und Phospholipide ebenfalls stark erhöht
Klinischer Befund	: Plasma milchig trüb Eruptive Xanthomata Arcus lipoides corneae Abdominalkrisen Lipaemia retinalis Oft Arteriosklerose
Erbgang	: Autosomal rezessiv
Therapie	: Gewichtsreduktion bei Übergewichtigen Kohlenhydratarme Diät Bevorzugung pflanzlicher Fette Medikamentöse Zusatzbehandlung

Dieser Typ stellt die häufigste Form der Hyperlipoproteinämien dar; die essentielle Form wird als endogene Hypertriglyceridämie bezeichnet und ist im Erwachsenenalter erkennbar; die symptomatische Form wird bei entgleisem Diabetes mellitus, chronischem Alkoholabusus, akuter und chronischer Pankreatitis, Nephrosen, Arthritis urica und Dysglobulinämien beobachtet.

Typ V Hyper-Prä-Beta-Lipoproteinämie und Hyperchylomikronämie

Pathogenese	: Man glaubt, daß es infolge einer verzögerten Adaption des Lipoproteidlipasesystems an die exogene Fettzufuhr zur Klärinsuffizienz kommt, so daß sich zusätzlich zur endogenen Hypertriglyceridämie eine Hyperchylomikronämie einstellt
Elektrophorese	: Fraktion der Chylomikronen und der Prä-Beta-Lipoproteine verbreitert
Laborbefund	: Triglyceride sehr stark erhöht, Cholesteringehalt stark erhöht
Klinischer Befund	: Plasma lipämisch getrübt, Aufrahmen Eruptive Xanthomata an Knien, Gesäß, Rücken und Ellenbogen, Abdominalkrisen, Hepatosplenomegalie, Lipaemia retinalis, Übergewichtigkeit
Erbgang	: Noch nicht restlos geklärt
Therapie	: Gewichtsreduktion bei Übergewichtigen durch kalorienknappe Ernährung; der Fettanteil bei erheblicher Hyperchylomikronämie soll 20 - 25 cal% nicht übersteigen. Steht die endogene Hypertriglyceridämie im Vordergrund, so ist auf Kohlenhydratrestriktion zu achten Medikamentöse Zusatzbehandlung

Die essentielle Form ist gewöhnlich erst im Erwachsenenalter erkennbar; die symptomatische Form wird bei Diabetes mellitus, chronischer Pankreatitis und chronischem Alkoholabusus beobachtet.

Die Normalwerte der Serumtriglyceride-phospholipide sowie des Serumcholesterins sind in Tabelle 4 angegeben:

Tabelle 4: Normalwerte der wichtigsten Lipidfraktionen im Blutserum
in mg/100 ml Serum (2)

Alter	Triglyceride	Phospholipide	Cholesterin
0 - 19	10 - 140	150 - 260	120 - 230
20 - 29	10 - 140	170 - 300	120 - 240
30 - 39	10 - 150	200 - 340	140 - 270
40 - 49	10 - 160	180 - 360	150 - 310
50 - 59	10 - 190	220 - 390	160 - 330

Beim Cholesterin ist zu beachten, daß etwa $\frac{2}{3}$ des Gesamtcholesteringehalts mit Fettsäuren verestert sind, während $\frac{1}{3}$ als freies Cholesterin vorkommt.

Das Lebensalter spielt bei der mengenmäßigen Zusammensetzung der einzelnen Lipidfraktionen eine wichtige Rolle, d.h. mit zunehmendem Alter steigt der Lipidgehalt an. Weiterhin stehen Cholesterin- und Triglyceridgehalt in Beziehung zum Körpergewicht, d. h. durch Gewichtsabnahme lassen sich Cholesterin- und Triglyceridgehalt merklich senken. Schließlich üben Gehalt und Art der in der Nahrung enthaltenen Lipide einen nachhaltigen Einfluß auf die Höhe des Cholesterin- und Triglyceridspiegels aus.

Die ersten Behandlungsversuche einer Hyperlipoproteinämie zielten dahin, durch diätetische Maßnahmen pathologisch erhöhte Blutfettwerte zu senken. Es zeigte sich jedoch bald, daß dieser Weg selten erfolgreich war, da

1. von den Patienten eine grundlegende und tiefgreifende Umstellung der Ernährungs- und Eßgewohnheiten gefordert wurde,
2. der Kranke den vorgeschriebenen Diätplan nicht konsequent genug einhielt,
3. eine strenge Überwachung des Patientengutes nicht möglich war.

Teils um die Diätvorschriften lockern zu können, teils um überhaupt die erwünschte Lipidsenkung zu erreichen, sind zusätzlich medikamentöse Maßnahmen erforderlich; die hierzu empfohlenen Präparate lassen sich wie folgt gliedern:

- A. Vitamin-Kombinationspräparate
- B. Hormone und Hormonanaloge

C. Heparin und Heparinoide

D. Synthetische Verbindungen, deren lipidsenkende Wirkung empirisch erkannt worden war.

ad A.)

Vitamin-Kombinationspräparate haben beim Menschen auch bei hoher Dosierung und langer Behandlungsdauer keine günstige Wirkung auf den erhöhten Serumlipidspiegel ausgeübt (15).

ad B.)

Östrogene wirken stark lipidsenkend, insbesondere bei Hypercholesterinämien; man ging jedoch davon ab, weil bei männlichen Patienten feminisierende Nebenwirkungen in Form einer Gynäkomastie und bei weiblichen Patienten unerwünschte Blutungen auftraten (15).

Schilddrüsenhormone wirken ebenfalls lipidsenkend; sie werden therapeutisch vor allem dann angewandt, wenn auch sonstige Folgeerscheinungen einer hormonalen Unterfunktion, insbesondere der Schilddrüse bestehen. Hyperlipoproteinämien bei Schilddrüsenunterfunktion sprechen sowohl auf Thyroxin gut an als auch auf Trijodthyronin (15).

Von den Schilddrüsenhormon-Analogen kann vor allem das rechtsdrehende Isomere von Thyroxin (Dethyrona) in einer Dosis von 4 - 8 mg per os/die zur Senkung des Cholesterinspiegels beitragen (14); bei Patienten mit koronarer Mangel durchblutung ist das Medikament jedoch kontraindiziert, da Myokardinfarkte provoziert werden können (14).

ad C.)

Heparin bzw. Heparinoide sind dann indiziert, wenn außer der Lipidsenkung besonders bei endogenen Hypertriglyceridämien auch eine Gerinnungsverzögerung des Blutes angestrebt wird, d.h. in Situationen, in denen Thromboembolien verhindert oder in ihrer Entwicklung gehemmt werden sollen. Zur Dauertherapie eignet sich Heparin nicht wegen der Notwendigkeit der parenteralen Zufuhr; oral verabreichte Heparinoide beeinflussen die Serumlipidkonzentrationen nicht zuverlässig (15).

ad D.)

Nikotinsäure (Niconacid^R) bewirkt eine starke Senkung erhöhter Cholesterin- und Triglyceridkonzentrationen. Voraussetzung einer ausreichenden Wirksamkeit sind aber

Tagesdosen von 3 - 6 g per os. Die danach auftretenden Nebenwirkungen sind oftmals so stark, daß nur eine kurzdauernde Anwendung möglich ist (14).

Aus Nikotinsäure ist auch der zugehörige Alkohol (Beta-Pyridylcarbinol) gut wirksam und als Ronicol^R im Handel; die optimale Dosierung mit 0,5 - 1,5 g/die liegt niedriger als bei reiner Nikotinsäure (14).

Beide Substanzen hemmen die Lipolyse im Depotfett und führen somit zu einem erheblichen Abfall des Spiegels der freien Fettsäuren im Serum, was als Ursache für die Senkung des Triglycerid- und Cholesterinspiegels angesehen wird. Möglicherweise bewirken beide Pharmaka auch eine Hemmung der Triglycerid- und Cholesterinsynthese in der Leber (14). Lästige Nebenwirkungen in Form gastrointestinaler Störungen, Flush-Erscheinungen, Hautjucken und Leberparenchymschäden zwingen zum Absetzen des Medikaments (14).

Cholestyramin (Quantalon^R, Cuemid^R) vermag in Dosen von 12 - 30 g per os/die den Cholesterinspiegel zu senken, indem die Reabsorption von Gallensäuren im Ileum verhindert und so der Katabolismus des Cholesterins gefördert werden. Eventuell auftretende Nebenwirkungen sind Avitaminosen und gastrointestinale Störungen (14).

Im Jahre 1962 führten Thorp und Waring (16) ein Präparat ein, das, oral verabreicht, eine signifikante Senkung erhöhter Lipidwerte im Serum bewirkte (16-18). Es ist ein synthetischer Ester, der international als Clofibrat bezeichnet wird. In Deutschland erscheint das Medikament unter dem Handelsnamen Regelan^R, ferner unter Atherolip^R und Skleromex^R; in Skandinavien und in den angelsächsischen Ländern als Atromid S^R. (Strukturformel siehe Seite 14).

Neben Clofibrat wurde jüngst von der Firma CIBA AG in Wehr/Baden eine neue lipid-senkende Substanz entwickelt. Es handelt sich um eine Verbindung, die, ihrem chemischen Aufbau nach, dem Clofibrat ähnelt; hier ist das Chlor-Atom durch ein weiteres Ringsystem ersetzt. Die Substanz ist unter der Prüfbezeichnung Ciba 13,437-Su bekannt (14) (Strukturformel siehe Seite 15).

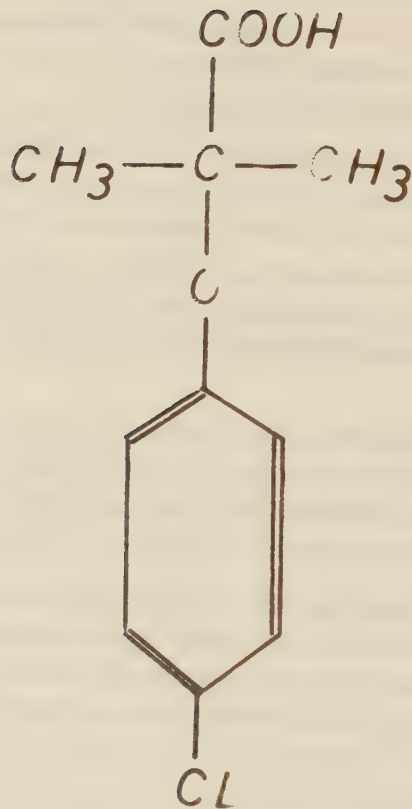


Abbildung 2 : Clofibrat ist nicht als Ester dargestellt, sondern als Säure;
der Ester entsteht durch Reaktionen der sauren OH-Gruppe
mit der alkoholischen Gruppe des Äthanols. Die Verbindung
heißt dann:
(alpha-p-Chlorphenoxyisobutyrat)

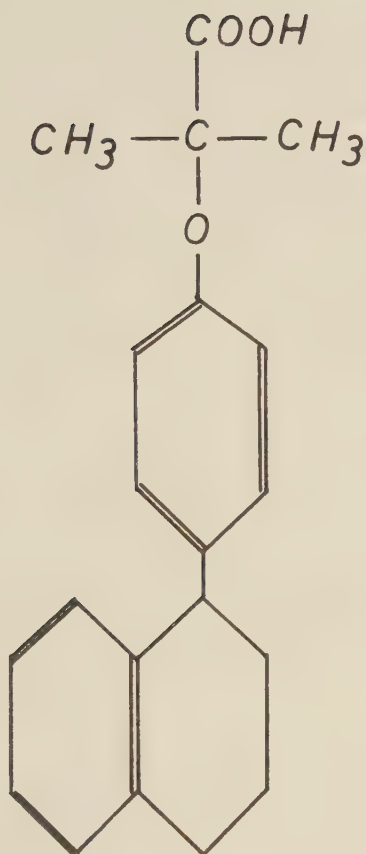


Abbildung 3 : Strukturformel von Ciba 13,437-Su
(2-methyl-2-p-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphtyl)
phenoxy-Propionsäure)

In der vorliegenden Arbeit soll die Wirkung von Ciba 13,437-Su auf die Höhe des Triglycerid- und Phospholipidspiegels im Blutserum bei Patienten mit Hyperlipoproteinämien untersucht werden. Gleichzeitig wurde festgestellt, ob sich nach Gabe von Ciba 13,437-Su die relative Zusammensetzung des Fettsäuremusters der Serumtriglyceride ändert oder nicht. Die Behandlungsdauer betrug 8 bis 12 Wochen.

Von Lück (48) wurde am gleichen Kollektiv der Einfluß von Ciba 13,437-Su auf die relative Zusammensetzung des Fettsäuremusters der Cholesterinester und der Phospholipide untersucht sowie die Wirkung des Präparates auf die Höhe des Cholesterinspiegels im Blutserum nach 8 bis 12wöchiger Therapie.

II. UNTERSUCHUNGSMATERIAL UND METHODIK

A. Das Pharmakon Ciba 13,437-Su wurde in einer täglichen Dosierung von 3 mal 100 mg peroral an 10 Patienten beiderlei Geschlechts mit verschiedenen Arten von primären Hyperlipoproteinämien verabreicht (siehe Tabelle 5, Seite 18). In allen Fällen wurden Erkrankungen, die häufig eine symptomatische Hyperlipoproteinämie bedingen können, durch eingehende klinische und klinisch-chemische Untersuchungen ausgeschlossen. Während der Behandlungsperioden wurden in allen Fällen mindestens 6 - 8 Wochen dauernde Placebophasen eingeschaltet, an die sich dann eine Weiterbehandlung mit dem Verum anschloß. Die gesamte Beobachtungsdauer betrug in allen Fällen einschließlich der Placebophase mindestens 6 Monate, in einigen Fällen bis zu 10 Monaten. Eine bestimmte Diät wurde während der Behandlungszeit nicht eingehalten: die Probanden ernährten sich in gewohnter Weise und hielten ihr Gewicht annähernd konstant. In 2-4wöchigen Abständen wurden die Probanden ambulant untersucht. Zur Erfassung etwaiger Nebenwirkungen seitens des Medikaments wurden laufende Kontrollen der Erythrocyten-Leukocyten- und Thrombocytenzahlen, der Aktivitäten von SGOT (Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase), SGPT (Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase) und von AP (alkalische Phosphatase) im Blutserum sowie des Körpergewichtes vorgenommen. Eine Übersicht geben die Tabellen 6 und 6a auf den Seiten 19 und 20.

Außer der quantitativen Erfassung der Lipidspiegel wurde das Fettsäuremuster der Serumtriglyceride vor Therapie und nach 8 bis 12 Wochen dauernder Therapie mit Ciba 13,437-Su untersucht; dabei erhob sich die Frage, wie sich die Fettsäureverteilung in der Triglyceridfraktion des Blutes gestaltet.

Tabelle 5 : Angaben über Alter, Gewichtsindex, Hyperlipoproteinämietyp und verschiedene klinisch-chemische Daten; m = männlich, w = weiblich.

Die Angaben über die Klassifizierung nach Fredrickson (2,4) erfolgten aufgrund der jeweiligen Lipidkonstellation, nicht aufgrund der Lipid-elektrophorese.

Name	Alter	Gewichtsindex	Hyperlipoproteinämie nach Fredrickson	Glukose-toleranz	sonstige Erkrankungen
B.J. m.	31	0,90	Typ III ? Mischform	path.	Oberbauchbeschwerden
B.F. w.	63	1,13	Typ IV	-	Hypertonie, monossäurer M. Paget, leichter Diabetes mellitus
D.G. m.	39	1,02	Typ IV Zieve-Syndrom	-	Fettleber, hämolytische Anämie
F.E. m.	42	1,13	Typ IV, symptomatisch ?	-	Fettleber, Adipositas, leichter Diabetes mellitus
H.E. w.	68	1,29	Typ IV	path.	Koronarsklerose, Iridozyklitis
H.U. m.	38	1,14	Typ IV	normal	Fettleber
K.M. m.	45	1,09	Typ III ? Mischform Typ IV	path.	Fettleber, Zustand nach Herzinfarkt, Stenokardien
R.K. m.	43	1,25	Typ II	normal	Claudicatio intermittens, Angina pectoris
Sch.P. m.	55	1,13	Typ IV	normal	Subvalvuläre Aortenstenose, Zustand nach Herzinfarkt
S.J. m.	53	1,40	Typ IV oder V	path.	Fettleber, Adipositas

Tabelle 6 : Angaben über einige wichtige klinisch-chemische Kontrolldaten bei 10 Patienten mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien unter dem Einfluß von Ciba 13,437-Su nach 8 - 12 Wochen dauernder Therapie; m = männlich, w = weiblich.

		Name				
	Ciba 13,437-Su	B.J. m.	B.F. w.	D.G. m.	F.E. m.	H.E. w.
SGOT (mU/ml)	ohne	13,0	12,5	27,0	12,5	11,8
	mit	31,9	8,4	12,0	9,7	11,1
SGPT (mU/ml)	ohne	16,8	9,7	42,0	9,7	10,1
	mit	31,5	8,4	11,0	6,9	6,9
AP (mU/ml)	ohne	264,0	198,0	-	164,0	171,0
	mit	198,0	187,0	-	184,0	145,0
Erythro- cyten (Mio/mm ³)	ohne	4,7	4,9	3,7	5,1	5,0
	mit	4,7	4,5	4,9	4,9	4,7
Leuko- cyten (Zahl/mm ³)	ohne	4100	7400	5700	8000	7600
	mit	4900	6700	5200	7600	7900
Thrombo- cyten (Zahl/mm ³)	ohne	264000	176000	-	166000	168000
	mit	230000	160000	-	222000	164000
Gewicht (kg)	ohne	58,0	77,0	66,0	103,0	68,0
	mit	60,0	72,0	66,7	105,0	66,0

Normalwerte:

SGOT	4-12 mU/ml	Erythrocyten	4,5-5 Mio/mm ³
SGPT	2-12 mU/ml	Leukocyten	5000-10000/mm ³
AP	60-170 mU/ml	Thrombocyten	150000-300000/mm ³

Tabelle 6a : Angaben über einige wichtige klinisch-chemische Kontrolldaten bei 10 Patienten mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien unter dem Einfluß von Ciba 13,437-Su nach 8 - 12 Wochen dauern- der Therapie; m = männlich, w = weiblich.

		Name				
	Ciba 13,437-Su	H.U. m.	K.M. m.	R.K. m.	Sch.P. m.	S.J. m.
SGOT (mU/ml)	ohne	19,7	13,9	19,7	11,0	10,0
	mit	14,0	11,1	11,1	5,5	8,4
SGPT (mU/ml)	ohne	19,7	31,2	21,2	12,0	10,0
	mit	17,0	16,2	12,5	8,4	9,7
AP (mU/ml)	ohne	151,0	78,0	99,4	99,0	187,0
	mit	121,0	110,0	68,0	89,0	158,0
Erythro- cyten (Mio/mm ³)	ohne	5,5	5,0	4,9	4,5	4,5
	mit	5,6	4,5	4,2	4,9	4,4
Leuko- cyten (Zahl/mm ³)	ohne	7500	-	6700	4800	6300
	mit	6800	4900	5500	4200	5600
Thrombo- cyten (Zahl/mm ³)	ohne	200000	-	-	108000	140000
	mit	210000	138000	176000	174000	82000
Gewicht (kg)	ohne	78,0	86,0	96,0	90,0	100,0
	mit	79,5	86,0	96,0	91,0	101,0

Normalwerte:

SGOT	4-12 mU/ml	Erythrocyten	4,5-5 Mio/mm ³
SGPT	2-12 mU/ml	Leukocyten	5000-10000/mm ³
AP	60-170 mU/ml	Thrombocyten	150000-300000/mm ³

B. Der Arbeitsgang der Untersuchungen umfaßt folgende Schritte:

1. Extraktion der Gesamtlipide aus den Blutseren
2. Quantitative Bestimmung des Triglycerid- und Phosphatidgehalts in aliquoten Teilen des Extrakts
3. Trennung der Gesamtlipide in die Einzellipide mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie
4. Umesterung der aufgetrennten Lipide in die Fettsäuremethylester mit Hilfe von Natriummethylat
5. Gaschromatographische Analyse der Fettsäuremethylester der Triglyceride

Reagentien

Chloroform-Methanolgemisch (2 : 1) (v/v)

0,04% wäßrige Calciumchloridlösung

Petroläther (Kp 40-60° C)

Diäthyläther

Eisessig

Kieselgel H

2 N Natriummethylatlösung

Hexan

2,7-Dichlorfluorescein

ad 1.) Extraktion der Gesamtlipide

Als Extraktionsmittel dient ein Chloroform-Methanolgemisch (2:1) (v/v) nach Folch et al. (21). In einen Erlenmeyerkolben werden 30 ml des Extraktionsmittels eingefüllt. Unter leichtem Rühren werden tropfenweise 2 ml Serum dazupipettiert, dann weitere 20 ml Extraktionsmittel zugefügt. Die Lipoproteine werden gespalten, die Lipide gehen in Lösung. Der Extrakt wird über einer Glasfritte (G3), die einem Scheidetrichter aufsitzt, filtriert. Dem klaren Extrakt im Scheidetrichter werden 10 ml einer 0,04% wäßrigen Calciumchloridlösung zugesetzt. Nach kräftigem Schütteln bilden sich langsam 2 Phasen. Nach vollständiger Phasenbildung (ca. 8 Std.) wird die untere Phase, die das Gesamtlipid enthält, abgelassen. Im Rotationsverdampfer wird das Lösungsmittel restlos abgedampft. Als Rückstand verbleibt das Gesamtlipid; die obere Phase wird verworfen.

ad 2.) Quantitative Bestimmung des Triglycerid- und Phosphatidgehalts

Die quantitative Bestimmung der einzelnen Lipidfraktionen werden in aliquoten Teilen der zuvor exakt abgemessenen unteren Phase des Folchextrakts zur Trockene eingedampft; im so erhaltenen Rückstand werden die Triglyceride nach Eggstein und Kreutz (22) und Phosphor nach Bartlett (23) bestimmt. Zur Umrechnung auf Phosphatidgehalt wird mit dem Faktor 25 multipliziert.

ad 3.) Trennung des Gesamtlipids in die Einzellipide

Das Gesamtlipid wird in 0,5 ml Petroläther gelöst und auf eine mit Kieselgel H beschichtete Glasplatte (Schichtdicke 0,5 mm) strichförmig appliziert; danach wird die Platte in die Trennkammer gestellt, welche folgendes Fließmittelgemisch enthält:

85 ml Petroläther

15 ml reiner Äther und

1 ml Eisessig.

Hat das Fließmittel eine Höhe von 15 cm erreicht, so wird die Platte aus der Kammer genommen und unter dem Föhn getrocknet. Zur Sichtbarmachung der einzelnen Lipidfraktionen wird die Platte mit 2,7-Dichlorfluorescein besprüht: unter UV-Licht fluorescieren die einzelnen Lipidbanden und lassen sich so voneinander abgrenzen und markieren. Die Bande der Cholesterinester wird abgekratzt und mit 3 ml Chloroform-Methanol (2:1) (v/v) extrahiert (siehe Lück (48)).

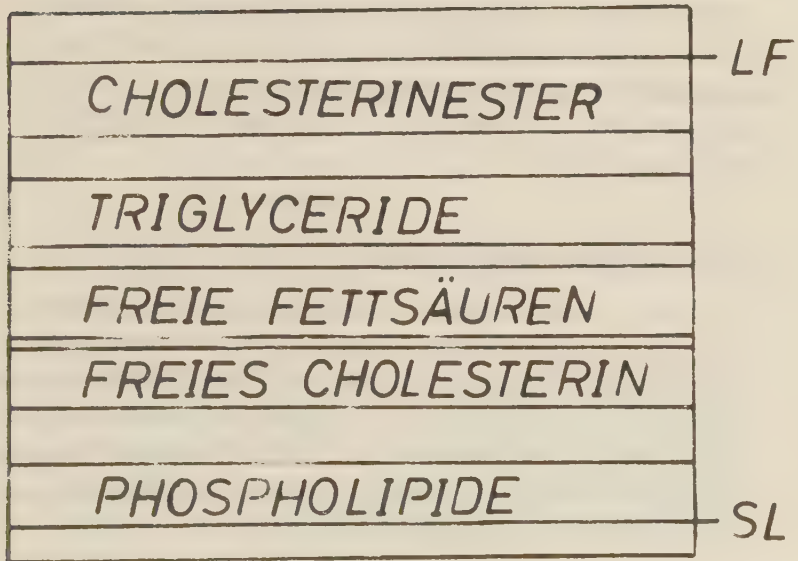


Abbildung 4 : Schematische Darstellung der einzelnen Lipidfraktionen auf der Dünnschichtplatte
SL = Startlinie, LF = Lösungsmittelfront

ad 4.) Umesterung der aufgetrennten Lipide in die Fettsäuremethylester

Das Dünnschichtchromatogramm wird gleichmäßig mit 2 N Natriummethylatlösung besprüht. Durch Natriummethylat wird die Esterbindung der Lipide gespalten unter gleichzeitiger Bildung von Fettsäuremethylestern. Die Umesterung beruht darauf, daß Alkali die Bildung der nucleophilen CH_3O -Gruppe fördert und damit deren Anlagerung an das positivierte C-Atom der Esterbindung des Lipids katalysiert, wobei der Alkoholanteil verseift wird, während der Säureanteil methyliert wird (24). Nach dem Umestern werden die Fettsäuremethylester der Triglyceride von der Platte abgekratzt und mit 6 ml reinem Äther extrahiert. Durch Filtration werden die Fettsäuremethylester vom Kieselgel H getrennt. Anschließend wird der Äther unter Stickstoff restlos abgeblasen. In einer definierten Menge Hexan ($20\text{--}40\text{ }\mu\text{g}/10\text{ }\mu\text{l}$) werden dann die Fettsäuremethylester gelöst. Die Proben sind fertig für die gaschromatographische Analyse.

ad 5.) Gaschromatographische Analyse der Fettsäuremethylester der Triglyceride

Zur Analyse der Fettsäuremethylester wurde der Gaschromatograph der Firma Packard-Instruments, Modell 802, benutzt. Das Gerät ist mit einem Flammenionisationsdetektor ausgestattet; die gewundenen Glassäulen weisen eine Länge von 180 cm und einen Durchmesser von 0,4 cm auf. Die Säulenfüllung besteht aus 15% Diäthylenglykolsuccinatpolyester (DEGS) auf Gaschrom P. Arbeitstemperatur 160°C , als Trägergas dient Argon, Durchfluß 60 ml/min., Detektorspannung 125 Volt, Detektortemperatur 180°C .

Gaschromatographische Auswertungsmethode

Das Gaschromatogramm der Abbildung 5 setzt sich aus verschiedenen Peaks zusammen, wobei jeder Peak eine bestimmte Fettsäure im Fettsäurespektrum der Triglyceride darstellt. Aus der jeweiligen unterschiedlichen Höhe und Breite der Peaks ist zu ersehen, daß jede Fettsäure mengenmäßig anders ver-

teilt ist. Für die Berechnung des prozentualen Anteils jeder einzelnen Fettsäure der Triglyceridfraktion wurden zunächst die Flächeninhalte aller Peaks im Chromatogramm bestimmt. Der Einfachheit halber wurden diese zu gleichschenkeligen Dreiecken modifiziert und dann der Flächeninhalt dieser Dreiecke berechnet. Der Flächeninhalt jedes einzelnen Peaks (Fettsäure) wurde danach in Beziehung gesetzt zu der Summe der Flächeninhalte aller im Chromatogramm vorkommenden Peaks (Fettsäuren). Der prozentuale Anteil jeder einzelnen Fettsäure läßt sich dann nach folgender Gleichung berechnen :

$$F_x : F_y = x\% : 100\%$$

F_x = Flächeninhalt jedes einzelnen Peaks (Fettsäure) im Chromatogramm

F_y = Summe der Flächeninhalte aller im Chromatogramm vorkommenden Peaks (Fettsäuren)

Eine Übersicht über die prozentuale Verteilung der Fettsäuren der Triglyceride gibt Tabelle 10 (siehe Ergebnisse).

Da wir bei den Untersuchungen über das Fettsäurespektrum der Triglyceride nur die Fettsäuren berücksichtigt haben, die in relativ großer prozentualer Verteilung im Fettsäurespektrum der Triglyceride vorkommen, ergibt nach Tabelle 10 die Summe der einzelnen prozentualen Anteile nicht 100. Die prozentuale Verteilung der nicht berücksichtigten Fettsäuren läßt sich aus Tabelle 10a ansehen (siehe Ergebnisse).

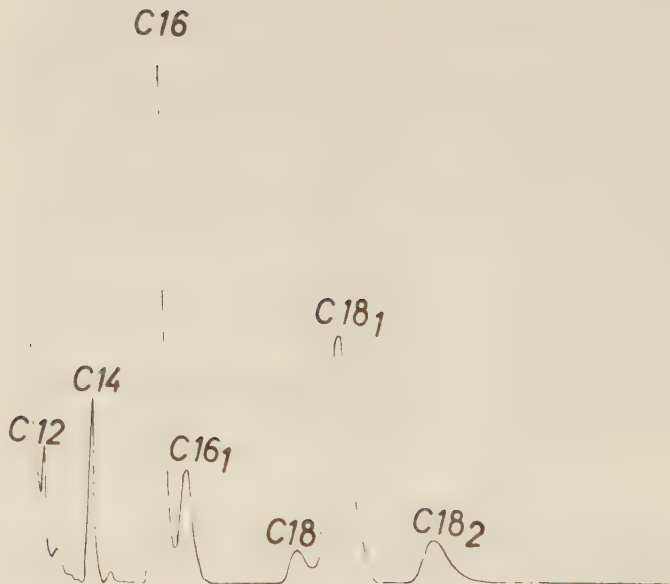


Abbildung 5 : Gaschromatogramm der Fettsäuremethylester der Triglyceride vom Patienten D.G.

Arbeitstemperatur : 160° C

Säulenfüllung : 15% DEGS

Trärgas : Argon

C. Statistische Methodik

Die statistische Auswertung der Ergebnisse und die Signifikanzprüfung von Unterschieden wurden mit Hilfe des t-Testes für verbundene Beobachtungsreihen durchgeführt (siehe Ergebnisse).

Um die Reproduzierbarkeit der gaschromatographischen Analysen zu prüfen, wurde

der Gaschromatograph 10 mal mit jeweils der gleichen Testlösung an verschiedenen Tagen beschickt und die prozentuale Zusammensetzung der Fettsäuren berechnet. Es zeigte sich, daß bei wiederholter Analyse ein und desselben Fettsäuregemisches nur ganz geringe Schwankungen aufgetreten sind. Die durchschnittlichen Abweichungen bei 10 Wiederholungen sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle 7: Mittelwerte, Standardabweichung und Standardabweichung des Mittelwerts eines Fettsäurespektrums nach 10-maliger gaschromatographischer Analyse.

Fettsäuren der Testlösung	Mittelwert	Standardabweichung	Standardabweichung des Mittelwerts
C 16 Palmitinsäure	1,060	0,248	0,078
C 18 Stearinsäure	34,550	0,926	0,292
C 18:1 Ölsäure	33,620	0,829	0,262
C 18:2 Linolsäure	19,950	0,684	0,216
C 18:3 Linolensäure	10,100	0,875	0,276

III. ERGEBNISSE

- A. Wirkung auf den Triglyceridspiegel bei 9 Patienten mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien vor Therapie und nach 8 bis 12 Wochen dauernder Therapie mit Ciba 13,437-Su.

Wie aus Tabelle 8 und Abbildung 6 (siehe Seite 30 und 31) hervorgeht, ergibt sich als auffälligster Befund, daß die pathologisch erhöhten Triglyceridwerte bei allen Probanden erheblich, z.T. drastisch gesenkt werden konnten. Ausnahmen machen lediglich die Probanden Nr. 8 (R.K.) und Nr. 3 (D.G.), deren Triglyceridspiegel von 116 mg% auf 193 mg% bzw. von 700 mg% auf 715 mg% angestiegen sind. Als Ursache ist eine unregelmäßige Einnahme des Pharmakons durch die Patienten verantwortlich zu machen.

Die markanteste Senkung des Triglyceridspiegels nach 8wöchiger Therapie wurde bei Nr. 1 (B.J.) beobachtet: der Gehalt an Triglyceriden fiel von 8300 mg% auf 520 mg%, was einer Abnahme um 93,7 % entspricht; der Triglyceridspiegel stieg dann unter Therapie wieder an, weil der Patient in dieser Zeit das Medikament unregelmäßig eingenommen hat.

Bei den Probanden Nr. 10 (S.J.) und Nr. 3 (D.G.) verringerte sich der Triglyceridspiegel nach 8 Wochen dauernder Therapie von 1530 mg% auf 660 mg% bzw. von 700 mg% auf 495 mg%; bei Nr. 10 fiel also der Triglyceridgehalt um über die Hälfte (56,9%), während er bei Nr. 3 um fast 1/3 abnahm (29,3 %).

Nach 12 Wochen dauernder Therapie wurden bei Nr. 6 (H.U.) und Nr. 4 (F.E.) die drastischsten Senkungen erhöhter Triglyceridwerte festgestellt: die Werte fielen auf 19,4 % bzw. 21,1 % des Ausgangswerts vor Therapie ab.

Bei den Patienten Nr. 9 (Sch.P.) und Nr. 7 (K.M.) lagen die Werte zwischen 33,9 % und 38,0 % des Ausgangswerts, was einer Abnahme um etwa 2/3 entspricht.

Die Senkung bei Nr. 2 (B.F.) betrug nach 12wöchiger Therapie 18 %.

Eine Normalisierung des Triglyceridspiegels nach 8 bzw. 12 Wochen dauernder Therapie, d.h. eine Senkung unter 190 mg% wurde nur bei 2 Probanden erreicht: F.E. (126 mg%) und K.M. (124 mg%); diese zeigten allerdings auch nur eine Hypertriglyceridämie bis maximal 595 mg%.

Ob es durch Erhöhung der verabreichten Tagesdosis zu einer vollständigen Normalisierung kommen kann, bleibt abzuwarten.

(Die Werte von Patient Nr. 5 wurden nicht berücksichtigt, da diese nicht im vorgeschriebenen Behandlungszeitraum liegen.)

Tabelle 8 : Die Lipidfraktion der Triglyceride in mg% von 10 Patienten mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien vor Therapie und nach 8 bis 12 Wochen dauernder Therapie mit Ciba 13,437-Su.

Nr. bzw. Name	Ciba 13,437-Su	Wochen	Triglyceride
1	B.J.	ohne	8300
		mit	520
		mit	1900
2	B.F.	ohne	512
		mit	420
3	D.G.	ohne	700
		mit	495
		mit	715
4	F.E.	ohne	595
		mit	126
5	H.E.	ohne	195
		mit	92
6	H.U.	ohne	1220
		mit	310
		mit	237
7	K.M.	ohne	326
		mit	316
		mit	124
8	R.K.	ohne	116
		mit	193
		mit	74
9	Sch.P.	ohne	1530
		mit	520
10	S.J.	ohne	1530
		mit	660
		mit	455

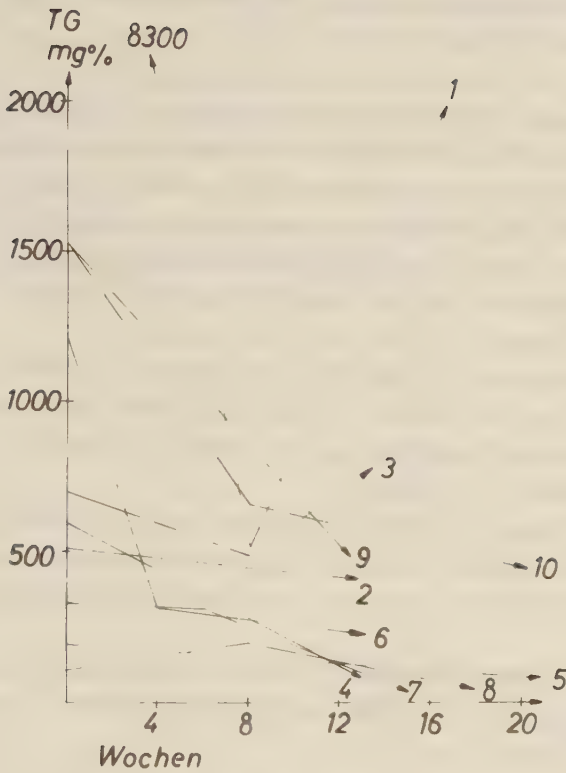


Abbildung 6 : Abfall des Triglyceridspiegels unter Therapie mit 300 mg Ciba 13,437-Su täglich per os bei 10 Patienten.

- B. Wirkung auf den Phospholipidspiegel bei 9 Patienten mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien vor Therapie und nach 8 bis 12 Wochen dauernder Therapie mit Ciba 13,437-Su.

Der Phospholipidspiegel konnte nicht im selben Ausmaß durch das Verum beeinflusst werden wie der Triglyceridspiegel. Eine Ausnahme bildet lediglich Proband Nr. 1 (B.J.), dessen Phospholipidgehalt nach 8 Wochen dauernder Therapie von 1230 mg% auf 346 mg% verringert werden konnte, was einer Senkung um 71,9 % entspricht; der nach dieser Zeit erfolgte Wiederanstieg ist so zu erklären, daß der Patient das Medikament nicht nach Vorschrift eingenommen hat. Tabelle 9 und Abbildung 7 geben eine Übersicht (siehe Seite 34 und 35).

Bei den Patienten Nr. 10 (S.J.) und 8 (R.K.) konnte der Gehalt an Phospholipiden nach 8wöchiger Therapie um 41,0 % bzw. 27,4 % gesenkt werden. Bei Nr. 3 (D.G.) stieg der Phospholipidspiegel nach dieser Zeit um 5 mg% an, nach 12wöchiger Therapie gar um 25 mg%.

Bei Nr. 4 (F.E.) stieg er um 15 mg% nach 12 Wochen dauernder Therapie. Der Grund für dieses unerwartete Ansteigen ist mit größter Wahrscheinlichkeit darin zu suchen, daß die Probanden das Pharmakon nicht regelmäßig eingenommen haben.

Nach 12wöchiger Therapie waren bei Nr. 9 (Sch.P.) und 6 (H.U.) die auffälligsten Senkungen des Phospholipidspiegels zu beobachten: bei Sch.P. fiel der Wert um 28,8 %, bei H.U. um 25,8 %.

Der Phospholipidgehalt von Nr. 7 (K.M.) konnte um fast $1/5$ verringert werden (18,1 %), während er bei Nr. 2 (B.F.) nur um 4,9 % gesenkt werden konnte.

Eine Normalisierung des Phospholipidspiegels nach 8 bzw. 12 Wochen dauernder Therapie, d.h. eine Senkung bis etwa 350 mg% konnte bei allen Probanden erreicht werden außer bei D.G. und F.E.

(Die Werte von Patient Nr. 5 wurden nicht berücksichtigt, da diese nicht im vorgeschriebenen Behandlungszeitraum liegen.)

Insgesamt betrachtet konnte durch Ciba 13,437-Su in fast allen Fällen eine deutliche signifikante Senkung der erhöhten Lipidwerte erzielt werden; dies gilt besonders für den Triglyceridspiegel. Alle Probanden mit Ausnahme von R.K. wiesen eine Hyperlipoproteinämie vom Typ IV oder V auf. Da, wie anfangs dargelegt, die Lipide stets in einem Verband der jeweiligen Lipoproteidkomplexe zirkulieren, mußte bei einer Senkung des Lipoproteidkomplexes die einzelnen Lipide je nach ihrem mengenmäßigen Anteil im Komplex ebenfalls entsprechend absinken. Dadurch ist zu erklären, daß der prozentuale Abfall der einzelnen Lipide jeweils unterschiedlich ist.

Tabelle 9 : Die Lipidfraktion der Phospholipide in mg% von 10 Patienten mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien vor Therapie und nach 8 bis 12 Wochen dauernder Therapie mit Ciba 13,437-Su.

Nr.	bzw.	Name	Ciba 13,437-Su	Wochen	Phospholipide
1	B.J.	ohne		0	1230
		mit		8	346
		mit		16	590
2	B.F.	ohne		0	345
		mit		12	328
3	D.G.	ohne		0	375
		mit		8	380
		mit		12	400
4	F.E.	ohne		0	360
		mit		12	375
5	H.E.	ohne		0	310
		mit		20	260
6	H.U.	ohne		0	465
		mit		4	258
		mit		12	345
7	K.M.	ohne		0	315
		mit		6	307
		mit		12	258
8	R.K.	ohne		0	475
		mit		8	345
		mit		16	335
9	Sch.P.	ohne		0	410
		mit		12	292
10	S.J.	ohne		0	525
		mit		8	310
		mit		20	334

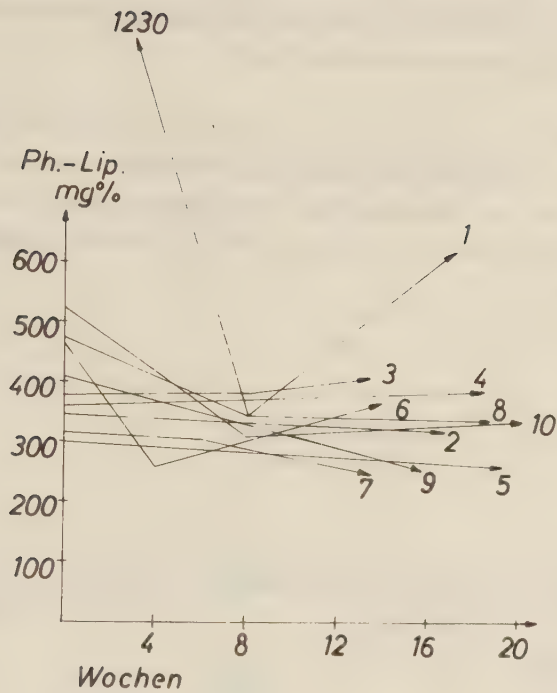


Abbildung 7 : Abfall des Phospholipidspiegels unter Therapie mit 300 mg Ciba 13,437-Su täglich per os bei 10 Patienten.

C. Fettsäurespektrum der Triglyceride von 9 Patienten mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien vor Therapie und nach 8 bis 12 Wochen dauernder Therapie mit Ciba 13,437-Su.

(Die Werte von Patient Nr. 5 wurden nicht berücksichtigt, da diese nicht im vorgeschriebenen Behandlungszeitraum liegen.)

Mengenmäßig ist die Ölsäure (C 18:1) die beherrschende Fettsäure im Fettsäurespektrum der Triglyceride (siehe Tabelle 10). Vor Therapie lag ihr Anteil im Mittel bei 45,0 %; nach Therapie bei 43,6 %. Es entfielen demnach zwischen 43 % und 45 % aller Fettsäuren in den Triglyceriden auf die einfach ungesättigte C 18-Säure.

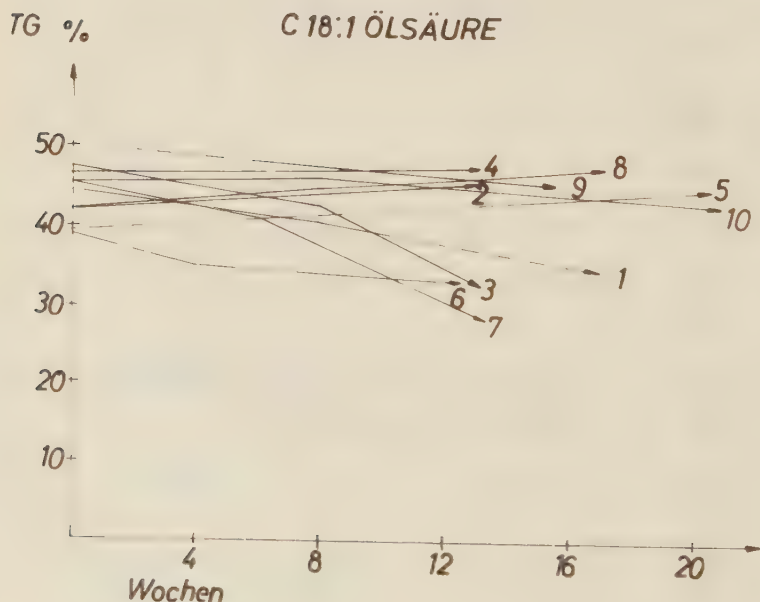


Abbildung 8 : Prozentuale Verteilung der Ölsäure von 10 Probanden vor und nach Therapie mit Ciba 13,437-Su.

Zusammen mit der Palmitoleinsäure (C 16:1) entfallen etwa die Hälfte aller Triglyceridfettsäuren auf die einfach ungesättigten Verbindungen: es wurden Durchschnittswerte von 5,7 % vor Therapie und 7,1 % nach Therapie ermittelt.

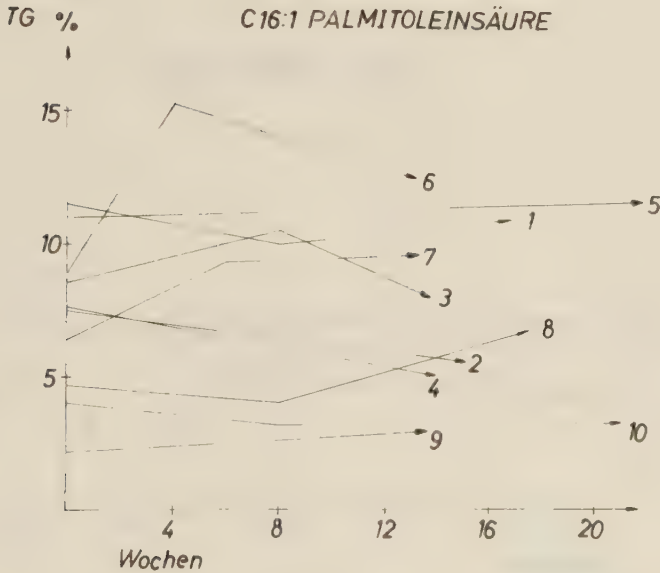


Abbildung 9 : Prozentuale Verteilung der Palmitoleinsäure von 10 Probanden vor und nach Therapie mit Ciba 13,437-Su.

Erheblich niedriger sind die Werte für die zweifach ungesättigte Linolsäure.
Vor Gabe des Verums betrug der Wert im Mittel 9,1 % und nach Verabreichung
des Pharmakons 9,4 %.

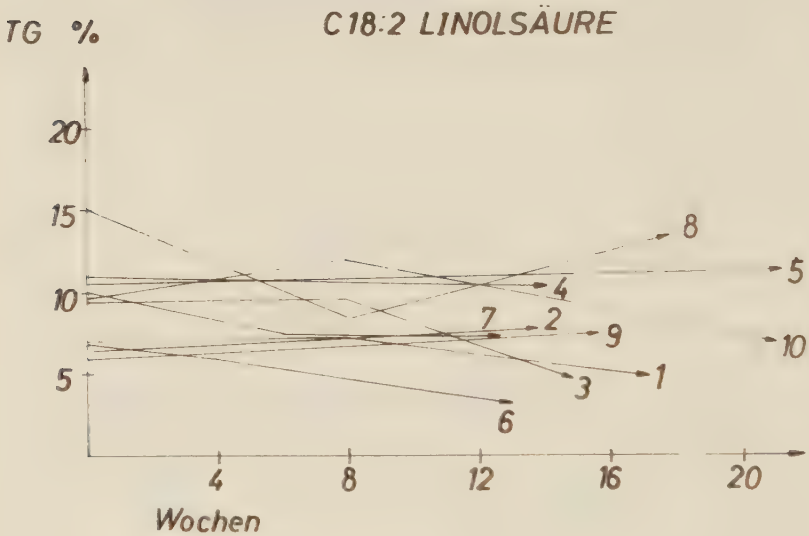


Abbildung 10 : Prozentuale Verteilung der Linolsäure von 10 Probanden vor
und nach Therapie mit Ciba 13,437-Su.

Mehr als zweifach ungesättigte Verbindungen konnten bei den gaschromatographischen Analysen höchstens in Spuren nachgewiesen werden.

Nach der Ölsäure ist die gesättigte Palmitinsäure die stärkste Fettsäurefraktion in den Triglyceriden. Es entfielen in den 9 untersuchten Fällen zwischen 31,3 % vor Therapie und 32,4 % nach Therapie auf die C 16-Säure; insgesamt also fast 1/3 aller Fettsäuren auf die Palmitinsäure.

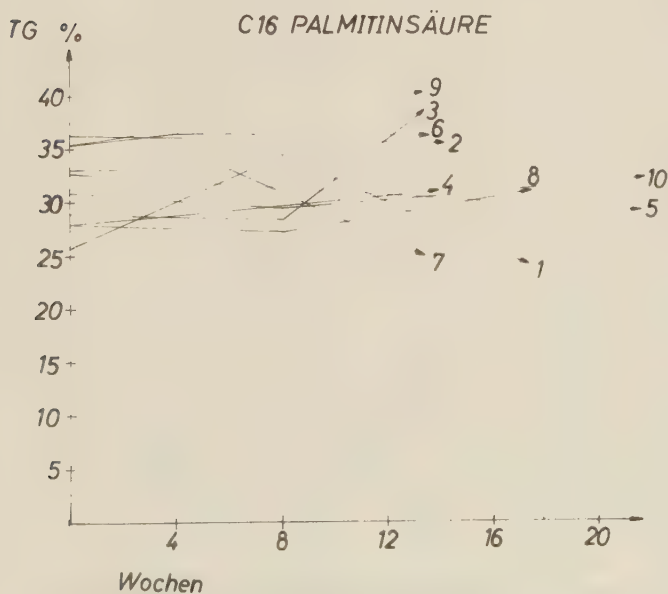


Abbildung 11 : Prozentuale Verteilung der Palmitinsäure von 10 Probanden vor und nach Therapie mit Ciba 13,437-Su.

Bei der gesättigten Stearinsäure (C 18) betrug der prozentuale Anteil vor Therapie 5,0 % und 4,2 % nach Therapie.

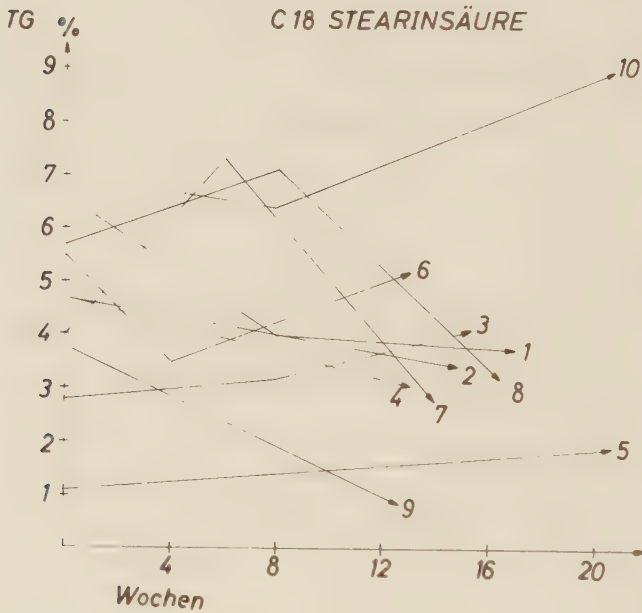


Abbildung 12 : Prozentuale Verteilung der Stearinsäure von 10 Probanden vor und nach Therapie mit Ciba 13,437-Su.

Der prozentuale Anteil der gesättigten Myristinsäure (C 14) und Laurinsäure (C 12) änderte sich nach Gabe von Ciba 13,437-Su nicht wesentlich.

Tabelle 10 : Prozentuale Verteilung der Fettsäuren der Triglyceride von 10 Probanden mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien vor Therapie und nach 8 bis 12 Wochen dauernder Therapie mit Ciba 13,437-Su.

W = Wochen, C 16 usw. = Bezeichnung der Fettsäuren.

Nr. bzw.	Name	Ciba	W.	C 16	W.	C 16 ₁	W.	C 18	W.	C 18 ₁	W.	C 18 ₂
1	B.J.	ohne mit mit	0 8 16	25,8 34,5 25,7	0 8 16	11,5 10,1 10,9	0 8 16	6,6 4,0 3,8	0 8 16	44,4 40,7 46,5	0 8 16	7,1 7,3 7,6
2	B.F.	ohne mit	0 12	36,3 35,5	0 12	7,5 5,9	0 12	4,7 3,7	0 12	42,3 45,8	0 12	6,5 7,5
3	D.G.	ohne mit mit	0 8 12	29,0 28,6 35,9	0 8 12	8,6 10,5 8,8	0 8 12	2,8 3,2 3,7	0 8 12	47,5 42,6 35,0	0 8 12	9,4 9,6 6,7
4	F.E.	ohne mit	0 12	28,2 30,1	0 12	7,7 5,4	0 12	4,7 3,2	0 12	46,5 47,7	0 12	11,0 10,3
5	H.E.	ohne mit	0 20	32,7 29,5	0 20	11,0 11,5	0 20	1,1 1,9	0 20	39,8 44,6	0 20	10,6 11,1
6	H.U.	ohne mit mit	0 4 12	35,3 36,5 36,3	0 4 12	8,9 15,3 12,8	0 4 12	5,5 3,5 5,0	0 4 12	39,3 35,3 36,7	0 4 12	6,9 6,0 4,7
7	K.M.	ohne mit mit	0 6 12	32,9 32,9 26,5	0 6 12	6,4 9,3 9,5	0 6 12	4,0 7,3 3,9	0 6 12	45,8 41,3 45,0	0 6 12	10,1 7,3 12,9
8	R.K.	ohne mit mit	0 8 16	28,0 27,3 30,3	0 8 16	4,7 4,1 6,3	0 8 16	5,7 7,1 3,4	0 8 16	42,6 44,5 47,0	0 8 16	15,1 14,5 12,3
9	Sch.P.	ohne mit	0 12	35,5 39,9	0 12	2,2 2,9	0 12	3,8 1,0	0 12	50,5 46,7	0 12	6,0 6,9
10	S.J.	ohne mit mit	0 8 20	31,0 29,5 31,9	0 8 20	4,0 3,2 3,3	0 8 20	7,0 6,4 8,8	0 8 20	45,7 46,2 43,3	0 8 20	9,7 11,9 7,1

Tabelle 10a : Prozentuale Verteilung der Fettsäuren der Triglyceride von 10 Probanden mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien vor Therapie und nach 8 bis 12 Wochen dauernder Therapie mit Ciba 13,437-Su.

W = Wochen, C 12 usw. = Bezeichnung der Fettsäuren.

Nr. bzw.	Name	Ciba	W.	C 12	W.	C 14	W.	C 18 _{1i}	W.	C 18 _{2i}
1	B.J.	ohne	0	0,9	0	3,7				
		mit	8	-	8	3,4				
		mit	16	1,9	16	3,6	16	11,1	16	1,4
2	B.F.	ohne	0	-	0	2,7				
		mit	12	-	12	1,6				
3	D.G.	ohne	0	-	0	2,7				
		mit	8	1,6	8	3,9				
		mit	12	3,6	12	6,3				
4	F.E.	ohne	0	-	0	1,9				
		mit	12	-	12	3,3				
5	H.E.	ohne	0	0,6	0	4,2				
		mit	20	-	20	1,4				
6	H.U.	ohne	0	0,7	0	3,4				
		mit	4	-	4	3,4				
		mit	12	1,7	12	2,8	12	3,1	12	1,2
7	K.M.	ohne	0	-	0	0,8				
		mit	6	-	6	1,9				
		mit	12	-	12	2,2	12	14,2	12	5,6
8	R.K.	ohne	0	1,7	0	2,2				
		mit	8	0,3	8	2,2	8	-	8	6,3
		mit	16	-	16	0,7				
9	Sch.P.	ohne	0	-	0	2,0				
		mit	12	-	12	2,6				
10	S.J.	ohne	0	0,9	0	1,7				
		mit	8	0,9	8	1,9				
		mit	20	2,3	20	3,3				

Bei den Patienten B.J., H.U., K.M. und R.K. sind im Gaschromatogramm der Fettsäuremethylester der Triglyceride zusätzliche Peaks (Fettsäuren) aufgetreten (siehe Tabelle 10a), die nicht sicher zuzuordnen sind.

Der Lage nach dürfte es sich dabei um Isomeren von C 18:1 und C 18:2 handeln, die entweder direkt durch die Wirkung des Medikaments entstanden sind oder aber durch äußere Einflüsse methodischer Art bedingt sind.

Vielleicht ist der Alkalieinfluß beim Umestern dafür verantwortlich zu machen. Der prozentuale Anteil dieser Fettsäuren wurde zu den entsprechenden normalerweise vorhandenen Fettsäuren hinzugerechnet (C 18:1 und C 18:2). Siehe Tabelle 10. In Tabelle 10a sind die Isomeren von C 18:1 und C 18:2 getrennt aufgeführt.

Bei Betrachtung des Fettsäuremusters der Triglyceride (siehe Tabelle 10 und 10a) fällt auf, daß der prozentuale Anteil der einzelnen Fettsäuren jeweils z.T. erheblichen Schwankungen unterliegt. Eine einheitliche Tendenz zur Zu- oder Abnahme der Konzentration der einzelnen Fettsäuren unter Therapie mit Ciba 13,437-Su ist generell nicht zu erkennen. In der Lipidklasse der Triglyceride finden sich bei den einzelnen Fettsäuren sowohl gleichbleibende als auch zunehmende oder abnehmende Werte der relativen Konzentrationen. Man könnte nun annehmen, daß ein Teil dieser Werte bei der statistischen Erhebung im Signifikanzbereich liegen würde. Die Prüfung auf Signifikanz der Unterschiede durch paarweisen Vergleich der einzelnen Fettsäurekonzentrationen mit Hilfe des t-Tests verlief aber in allen Fällen negativ, d.h. bei keiner der untersuchten Fettsäurefraktion ist eine signifikante Änderung im Fettsäuremuster der Triglyceride unter der Behandlung mit Ciba 13,437-Su eingetreten. Tabelle 11 gibt eine Übersicht.

Tabelle 11: t-Test für verbundene Beobachtungsreihen (paarweiser Vergleich von 9 Patienten).

T = Testgröße

wenn $T \geq 2,306$ ist der Unterschied statistisch auffallend

wenn $T \geq 3,355$ ist der Unterschied statistisch signifikant

Fettsäuren der Triglyceride	T
C 16 (Palmitinsäure)	-0,777
C 16:1 (Palmitoleinsäure)	-0,325
C 18 (Stearinsäure)	1,678
C 18:1 (Ölsäure)	1,116
C 18:2 (Linolsäure)	-0,493

Abschließend sei noch darauf hingewiesen, daß beim Patienten D.G. während 8 bis 12 Wochen dauernder Therapie für jede Fettsäurekonzentration jeweils 2 Werte vorliegen, d.h. ein Wert nach 8wöchiger Therapie und einer nach 12wöchiger Therapie mit Ciba 13,437-Su. Für die Berechnung der Durchschnittswerte der prozentualen Verteilung der einzelnen Fettsäuren im Fettsäurespektrum der Triglyceride vor und nach Therapie wurde der Mittelwert aus den beiden oben genannten Werten gebildet und für die Berechnung des Mittels verwendet.

IV. DISKUSSION

Die Ergebnisse zeigen, daß die neue Substanz Ciba 13,437-Su gute und reproduzierbare lipidsenkende Eigenschaften besitzt, die besonders bei Hypertriglyceridämien zur Wirkung kommen; da Clofibrat ebenfalls diese Eigenschaften hat, wie aus den Untersuchungen zahlreicher Autoren (26-40) hervorgeht, sollen beide Substanzen miteinander verglichen und ihre Wirkung auf den Blutfettspiegel diskutiert werden.

Der Vergleich der chemischen Struktur beider Pharmaka zeigt große Ähnlichkeit; die Abweichung liegt lediglich in der Substitution des p-Chloratoms von Clofibrat am Benzolring durch Tetralin (siehe Seite 14 und 15).

Über den Wirkungsmechanismus beider Substanzen wurden verschiedene Theorien aufgestellt:

Eine Theorie (41) besagt, daß der Ester von Clofibrat zu Chlorphenoxyisobuttersäure hydrolysiert wird, Ciba 13,437-Su zu methyltetra-hydro-naphthyl-phenoxy-Propionsäure; die Säuren werden an Albumin gebunden, wobei ganz spezifische Stellen im Albuminmolekül besetzt werden, die dann nicht mehr zur Bindung und zum Transport von anderen Säuren, vor allem von freien Fettsäuren verfügbar sind. Thyroxin und seine Abbauprodukte werden von den Bindungsstellen losgelöst und neu verteilt; das Thyroxin wird in die Leber abgedrängt, wo es in erhöhter Konzentration nachweisbar ist, ohne daß es jedoch zu einer vermehrten Thyroxinausscheidung durch die Galle kommt. Die Abweichung von Thyroxin in der Leber führt zu einer Verschiebung des Stoffwechselgleichgewichts in der Leber, was an einer Zunahme der Proteinsynthese (42) nachzuweisen ist. Dabei werden die in der Leber vorhandenen Fettsäuren vor allem zu Energiezwecken verbrannt, so daß eine geringere Menge für die Bildung von Triglyceriden zur Verfügung steht. Die Thyroxinabnahme in der Peripherie führt zu einer verminderten Freisetzung von Fettsäuren aus den Fettdepots. Das Zusammenwirken der verminderten Zufuhr freier Fettsäuren zur Leber mit der dort auftretenden erhöhten Thyroxinaktivität führt zu einem Absinken der Serumlipide besonders der Triglyceride (35,40).

Eine andere Theorie (43) besagt, daß beide Pharmaka wirksame Inhibitoren der Acetyl-CoA-Carboxylase sind. Sie haben jedoch keinen Einfluß auf andere Enzyme, die bei der Fettsäuresynthese beteiligt sind. Der Mechanismus dieser spezifischen Hemmung der Acetyl-CoA-Carboxylase durch beide Pharmaka wurde in Homogenaten von Hühner- und Rattenlebern *in vitro* gefunden. Durch enzymkinetische Messung konnte gezeigt werden, daß es sich um eine kompetitive Hemmung der Acetyl-CoA-Carboxylase und des Isocitrats handelte; die Hemmung war nicht kompetitiv in Hinsicht auf ATP und Bicarbonat. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, daß die Pharmaka in physiologischen Konzentrationen die Fettsäuresynthese *in vivo* verändern.

Der Metabolismus von Ciba 13,437-Su wurde von Bianchine et al. (20) untersucht, indem sie das C-Atom der Carboxylgruppe radioaktiv markierten und die Ausscheidung der Substanz im Urin und Stuhl beobachteten. Sie fanden, daß 2 % des oral verabreichten Ciba-Präparates als solches im Urin erscheint, 5 % ist an Glucuronsäure und Sulfat gebunden und 3 % erscheinen in den faeces. Nahezu 90 % der Substanz verbleibt zunächst in der Leber und wirkt dort auf die Stoffwechselvorgänge ein; es finden wahrscheinlich auffällige metabolische Veränderungen am tetralinen Teil des Moleküls statt. Die Beobachtung der Radioaktivitätsabnahme des Präparates, die im Serum vor sich geht, läßt die Möglichkeit einer enterohepatischen Rückzirkulation von Ciba 13,437-Su vermuten. Elliot und Hanam (44) bekräftigen diese Hypothese. Sie erforschten den Metabolismus des Tetralins an Kaninchen und kamen zu dem Ergebnis, daß 50 % des verabreichten Tetralin- 1-C^{14} im Ham der Tiere als Glucuronid des Alpha-Tetralols erscheint, 25 % als Beta-Tetralol. Die Hydroxylierung des alicyclischen Ringes erfolgt schneller als die des aromatischen, wobei die Alpha-Position im alicyclischen Ring sehr viel schneller oxydiert wird als die Beta-Position. Die Untersuchung läßt weiter vermuten, daß ähnlich hydroxylierte Metaboliten von Ciba 13,437-Su in dem äthylacetathaltigen Extrakt des Urins erscheinen. Jedoch sind diese bis jetzt noch nicht näher untersucht worden. Die Halbwertszeit von Ciba 13,437-Su liegt nach Bianchine et al. (20) bei $2\frac{1}{2}$ Stunden, die von Clofibrat nach Thorp (45) bei etwa 24 Stunden. Die Ausscheidung von Clofibrat erfolgt primär durch die Nieren; durchschnittlich kommen 85 % der täglichen Dosis im Urin vor; die Hauptmasse liegt als Glucuronid vor.

Der besondere Vorteil von Ciba 13,437-Su gegenüber Clofibrat liegt bei etwa gleichem lipidsenkenden Effekt (26-40, 46, 47, 58) in der niedrigen Tagesdosis (14). Bei Clofibrat liegt die tägliche Dosis zwischen 1,5 g und 2 g. Die 10 von Kramer/Lück untersuchten Patienten erhielten wie schon gesagt 3 mal täglich eine Dosis von 100 mg peroral. Diese Gaben reichten aus, um bei 8 Probanden eine auffällige, z.T. drastische Senkung der erhöhten Serumlipidwerte zu erzielen. Bei R.K., der an einer essentiellen familiären Hypercholesterinämie erkrankt war, konnte keine permanente Senkung des Cholesterinspiegels durch Ciba 13,437-Su erreicht werden, was in der Arbeit von Lück (48) gezeigt wird.

Ciba 13,437-Su hat sich bei allen Patienten mit Hypertriglyceridämien bestens bewährt; im günstigsten Fall konnten die erhöhten Triglyceridwerte nach 8 bis 12wöchiger Therapie normalisiert werden; im ungünstigsten Fall lag der Abfall bei 18 %. Während der Placebophasen, die mindestens 6 bis 8 Wochen andauerten, zeigte der Triglyceridspiegel bei allen Probanden einen Anstieg bis in die Größenordnung der Ausgangswerte vor Therapiebeginn. Im allgemeinen war dieser Anstieg nach 20 Tagen erreicht.

Vergleicht man die Ergebnisse dieser Arbeit mit denen von Oriente et al. (49), so sind nur geringfügige Abweichungen nachzuweisen. Die Gruppe untersuchte 10 Patienten, von denen 8 an essentieller familiärer Hypercholesterinämie (Typ II) erkrankt waren, ein Patient an familiärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit Hypertriglyceridämie (Typ III) und einer an reiner Hypertriglyceridämie (Typ IV). Die Behandlung betrug 12 bis 20 Wochen; den Probanden wurde eine Tagesdosis peroral verabreicht, die zwischen 600 mg und 1200 mg lag. Die Patienten ernährten sich in gewohnter Weise. Der Triglyceridspiegel von 8 Probanden erfuhr durch das Pharmakon nach 12 bis 20wöchiger Therapie eine signifikante Senkung; im Mittel betrug der Wert 43,8 %, d.h. eine Abnahme um fast die Hälfte. Nach den Untersuchungsergebnissen von Kramer/Lück konnte der Triglyceridspiegel von ebenfalls 8 Probanden im Durchschnitt um 60,7 % gesenkt werden, was einer Verringerung um fast 2/3 entspricht. Der Phospholipidspiegel der Patienten wurde von Oriente et al. (49) nicht untersucht, so daß ein Vergleich mit unseren Ergebnissen nicht durchgeführt werden kann. Wie sich die Wirkung der Substanz auf den Cholesterinspiegel der Patienten mit Hypercholesterinämien ausgewirkt hat, wird von Lück (48) beschrieben.

Best und Duncan (50) untersuchten 8 Patienten mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien über einen Zeitraum von 8 Wochen. Als Tagesdosis wurden 4 mal 100 mg peroral verabreicht. Der Triglyceridspiegel der Probanden wurde nach 8wöchiger Therapie im Mittel um etwa 30 % gesenkt, der Phospholipidspiegel um 16,1 %. Wir erreichten eine durchschnittliche Verringerung des Phospholipidgehalts bei 7 Probanden nach 8 - 12 Wochen dauernder Therapie um 31,1 %. Durch eingeschobene Placebophasen stiegen die Werte für die Triglycerid- und Phospholipidfraktion in den Untersuchungen von Best und Duncan (50) wieder bis in Höhe der Ausgangswerte vor Therapie an. Über die Beeinflussung des Cholesterinspiegels durch das Verum siehe Lück (48).

Hartmann und Forster (51) untersuchten 88 Patienten mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien 22 Monate lang. Die Tagesdosis von Ciba 13,437-Su lag zwischen 300 mg und 600 mg. Das Körpergewicht der Probanden wurde möglichst konstant gehalten; eine besondere Ernährungsweise wurde nicht eingehalten. Die Patienten vom Typ IV und V der Hyperlipoproteinämie zeigten eine Verringerung des Triglyceridspiegels um 54,5 % bzw. um 59 % nach 2 bis 4wöchiger Therapie; die Senkung des Phospholipidspiegels schwankte zwischen 14,8 % und 23,2 %. Nach dieser Zeit konnten die Lipidspiegel nur noch geringfügig vermindert werden. Wie der Cholesterinspiegel beeinflusst werden konnte, gibt Lück (48) an. Auch Hartmann und Forster (51) fanden, daß das Pharmakon auf den Triglyceridspiegel den größten Einfluß ausübt. Die Substanz bewirkt also eine deutlich stärkere Senkung der triglyceridreichen Prä-Beta-Lipoproteinfraction als der cholesterinreichen Beta-Fraktion, wie dies auch am Lipoproteidelektrophoresemuster (5) zu sehen ist.

Weiss et al. (52) kamen in ihren Untersuchungen über die lipidsenkenden Eigenschaften von Ciba 13,437-Su zu annähernd gleichen Ergebnissen wie die bisher zitierten Autoren, was für eine gute reproduzierbare Wirkung des Pharmakons spricht.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Ciba 13,437-Su besonders gut geeignet ist zur Behandlung von Hypertriglyceridämien vom Typ IV und V. Wie aus der Arbeit von Lück (48) hervorgeht, lassen sich auch Hyperlipoproteinämien vom Typ II und III durch Ciba 13,437-Su temporär beeinflussen.

Bei 9 von Kramer/Lück untersuchten Patienten war die Verträglichkeit der Substanz ausgezeichnet; signifikante Veränderungen der regelmäßig kontrollierten klinisch-chemischen Serumwerte der SGOT, SGPT und der alkalischen Phosphatase traten bei ihnen nicht in Erscheinung. Das Blutbild zeigte keine auffälligen Veränderungen. Das Körpergewicht blieb in allen Fällen nahezu konstant. Auch der körperliche Untersuchungsbefund bot unter der Behandlung keine Besonderheiten. Nur im Falle B.J. kam es unter der Einnahme des Pharmakons zu einer Erhöhung der Aktivität der SGOT von 13,0 auf 31,9 mU/ml, der SGPT von 16,8 auf 31,5 mU/ml und eine Abnahme der alkalischen Phosphatase von 264,0 auf 198,0 mU/ml (siehe Tabelle 6 auf Seite 19). Der Patient klagte auch ständig über Druck- und Völlegefühl im Epigastrium sowie über Brechreiz am Morgen, so daß das Präparat nach 16 Wochen dauernder Therapie abgesetzt werden mußte.

Bei den 10 von Oriente et al. (49) untersuchten Patienten wurden die klinisch-chemischen Serumwerte nach 9 Wochen dauernder Therapie kontrolliert. Bei der Mehrzahl der Probanden wurden die Serum-Enzymaktivitäten der SGOT und SGPT durch Ciba 13,437-Su nicht beeinflusst. Bei einem Patienten mit Hypercholesterinämie (Typ II) erhöhte sich die SGPT von 12 auf 82 mU/ml und die SGOT von 13 auf 90 mU/ml. Die SGOT eines anderen Patienten, der ebenfalls an einer essentiellen Hypercholesterinämie erkrankt war, stieg nach Gabe des Verums von 20 auf 66 mU/ml an. Die alkalische Phosphatase änderte sich in beiden Fällen nicht. Das Blutbild zeigte eine Abnahme der Leukocytenzahl. Bei 5 Probanden konnten im Urin Acetonkörper nachgewiesen werden und in 2 Fällen ein erhöhter Urobilinogengehalt. Gewichtsreduktionen konnten in keinem der Fälle beobachtet werden. Die Verträglichkeit des Medikaments war im allgemeinen sehr gut.

Die Nebenwirkungen, die Best und Duncan (50) beschrieben haben, lassen sich nur bei einem der 8 Fälle bestätigen. Es traten Übelkeit, Erbrechen und eine leichte Diarrhoe auf. Das Präparat nahm keinen Einfluß auf die klinisch-chemischen Serumwerte; das Gewicht der Patienten blieb ebenfalls unbeeinflußt.

Hartmann und Forster (51) konnten zeigen, daß bei allen 88 behandelten Patienten eine gute Verträglichkeit des Verums zu beobachten war; nur bei einem machten sich nach

Gabe des Medikaments Obstipationen bemerkbar. Während der Therapie wurden bei allen Patienten die klinisch-chemischen Serumwerte kontrolliert. Auffällige Veränderungen konnten bei der Mehrzahl der Probanden nicht beobachtet werden; die Serum-Enzymaktivitäten der SGOT und SGPT waren bei 7 leicht erhöht. Bei ihnen lagen neben der Hyperlipoproteinämie noch andere Erkrankungen vor, wie z.B. eine chronische Cholangitis und chronische Hepatitis. Eine Gewichtszunahme konnte bei keinem der Patienten nachgewiesen werden.

In der Arbeit von Weiss et al. (52) wurde über die Verträglichkeit des Präparates folgendes ausgesagt: Von den 29 untersuchten Patienten zeigten 2 gastrointestinale Beschwerden in Verbindung mit Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe, weswegen das Präparat nach 4wöchiger Therapie abgesetzt werden mußte. Die sich anschließende Behandlung mit Clofibrat wurde ebenfalls eingestellt, weil auch hier Unverträglichkeitserscheinungen eingetreten waren. Bei 24 Patienten nahm die alkalische Phosphatase unter der Behandlung mit Ciba 13,437-Su signifikant ab, wobei 18 der 24 Probanden an einer Hypercholesterinämie erkrankt waren. Neben der alkalischen Phosphatase wurde noch die Serum-Enzymaktivität der SGOT untersucht; es konnte vereinzelt ein Anstieg bis zu 158 mU/ml ermittelt werden. Blutbild und Urinstatus wurden nicht nennenswert beeinflusst.

Die Untersuchungen von Reuter und Seifert (46) über die Behandlung essentieller Hyperlipoproteinämien mit Clofibrat zeigen, daß die Verträglichkeit dieser Substanz im allgemeinen gut ist; von den 12 behandelten Personen zeigte nur eine gastrointestinale Beschwerden, die jedoch nicht zum Absetzen des Präparates zwangen, da weder Veränderungen des Blutbildes, der SGOT und SGPT, noch der Serumeiweißelektrophorese und des Urinstatus festgestellt werden konnten.

Nach Howard et al. (53), Hellmann et al. (54) und Kennedy (55) kommt es unter der Therapie mit Clofibrat zu keiner Beeinträchtigung der Leberfunktion. Bei Patienten mit kardial bedingter Stauungsleber oder Fettleber wurde weder ein ungünstiger Einfluß auf den Ausfall der Bromsulphthaleinprobe, noch auf die Serum-Enzymaktivität von SGOT, SGPT, Aldolase und LDH sowie die Gallenfarbstoffkonzentration im Serum oder Urin beobachtet. Über Ikterus oder Leberhypertrophie ist in keinem Fall berichtet worden. Bilirubin, Cephalinausflockung und Thymoltrübung blieben normal. Die alkalische

Phosphatase kann einen Abfall, die Serumtransaminasen können einen Anstieg zeigen, der jedoch temporär ist und zumeist im Normbereich bleibt.

Wroblewski (56) ist der Ansicht, daß diese Veränderungen, die auch nach vielen anderen Medikamenten zu verzeichnen sind, nicht als Zeichen einer Leberschädigung aufzufassen sind, sondern eher als Zeichen erhöhter Leberzelltätigkeit.

Gelegentliche gastrointestinale Beschwerden wie Völlegefühl, Aufstoßen oder Nausea wurden von Laubinger (35) und Oliver (37, 57) beobachtet. Gietz (32) konnte Kopfschmerzen und allergische Hautreaktionen wie eruptive Xanthomata und Xanthelasma feststellen.

Proust et al. (59) teilten mit, daß Blutdruck, Blutbild und Urinstatus bei Patienten mit Hyperlipoproteinämien unbeeinflusst bleiben.

Über Gewichtszunahmen während der Therapie mit Clofibrat konnten nur Oliver (37) und Kennedy (55) berichten. Die Gewichtszunahme ist nach Oliver (37) unabhängig von der Wirksamkeit des Präparates und nach Mc Millan et al. (60) auf eine Retention freier Fettsäuren im Fettgewebe zurückzuführen.

Nach den Untersuchungen von Braunsteiner et al. (61) an 12 Patienten mit essentiellen Hypertriglyceridämien konnten bei keinem der Patienten Unverträglichkeitserscheinungen beobachtet werden. Die Serum-Enzymaktivitäten der Transaminasen sowie die alkalische Phosphatase bewegten sich unter der Behandlung mit Clofibrat im Normbereich.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß beide Substanzen, Ciba 13,437-Su sowie Clofibrat, in der Regel gut verträglich sind und zu keinen ernstern Nebenerscheinungen führen.

Mit Hilfe der von James und Martin (25) eingeführten Gaschromatographie ist es gelungen, Einblicke in die Fettsäuremuster der Serumlipide zu gewinnen, da am Aufbau der Lipidsubstanzen des Blutes eine große Anzahl von Fettsäuren beteiligt ist. Untersuchungen über Veränderungen im Fettsäurespektrum der Serumlipide nach Gabe lipidsenkender Pharmaka wurden bislang nur einmal durchgeführt: Hagopian und Robinson (47) untersuchten den Einfluß von Clofibrat auf die Fettsäurezusammensetzung der Cholesterinester des Blutplasmas. Ciba 13,437-Su wurde in dieser Hinsicht bisher nicht untersucht.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen wurde das Fettsäuremuster der Serumtriglyceride wiederholt untersucht; es konnte keine statistisch signifikante Änderung des Fettsäuremusters nach 8 bis 12wöchiger Therapie mit Ciba 13,437-Su aufgedeckt werden (siehe Tabelle 11 auf Seite 44). Die Untersuchungen haben weiter gezeigt, daß nicht nur die Größe der einzelnen Lipidfraktionen im Blutserum von Mensch zu Mensch stark wechselt, was seit langem bekannt ist, sondern daß auch das Fettsäuremuster der Triglyceride individuellen Variationen unterliegt; dies gilt besonders für die ungesättigten Fettsäuren, deren Anteile in stärkerem Maße in den einzelnen Lipidfraktionen von Mensch zu Mensch wechseln, als die gesättigten Fettsäuren (62). Es ist ohne weiteres möglich, daß unterschiedliche Ernährungsweisen eine Veränderung im Fettsäuremuster bewirken kann. Durch eine Kost, die z.B. reich an ungesättigten Fettsäuren ist, kann das Fettsäurespektrum der Triglyceride und Cholesterinester erheblich verändert werden (62). Das Fettsäuremuster der Phospholipide ist weitgehend unabhängig von der Zusammensetzung der Nahrung (48, 63). Trotz der individuellen Streubreite lassen die Lipidfraktionen des Blutes ein charakteristisches Fettsäuremuster erkennen (siehe Tabelle 10 und 10a auf den Seiten 41 und 42), das die einzelnen Fraktionen grundsätzlich voneinander unterscheidet.

Nach unseren Beobachtungen nimmt die Ölsäure im Fettsäuremuster der Triglyceride mengenmäßig die erste Stelle ein. Nach Lück (48) kommt die Palmitinsäure im Fettsäuremuster der Phospholipide als Hauptkomponente vor, während bei den Cholesterinestern die Linolsäure am stärksten vertreten ist.

Zusammenfassend kann man sagen, daß Ciba 13,437-Su das Fettsäuremuster der Triglyceride nicht beeinflussen konnte, d.h. die Substanz konnte nicht auf die Zusammensetzung der Fettsäuren der Serumtriglyceridfraktion einwirken; dies gilt sowohl hinsichtlich der Art der einzelnen Fettsäuren, als auch in Bezug auf die jeweilige prozentuale Verteilung der Fettsäuren. Ob überhaupt eine signifikante Änderung im Fettsäuremuster der Triglyceride durch neue Pharmaka zu erreichen ist, müssen künftige Untersuchungen zeigen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung von Ciba 13,437-Su auf den Triglyceridspiegel, den Phospholipidspiegel sowie auf das Fettsäuremuster der Serumtriglyceride an einem Patientenstamm von 10 Personen beiderlei Geschlechts mit verschiedenen Arten von Hyperlipoproteinämien vor Therapie und nach 8 bis 12 Wochen dauernder Therapie untersucht. Das Pharmakon wurde in einer täglichen Dosierung von 3 mal 100 mg peroral verabreicht.

1. Hyperlipoproteinämien können sowohl Ausdruck einer primären Stoffwechselstörung sein, als auch symptomatisch bei anderen Stoffwechselerkrankungen auftreten, wie z.B. Diabetes mellitus, nephrotisches Syndrom, Hypothyreose, chronische Pankreatitis oder biliäre Lebercirrhose.
2. Als therapeutisches Prinzip gelten diätische Maßnahmen sowie medikamentöse Behandlungen.
3. Es wurden die Gesamtlipide aus den zu untersuchenden Blutseren extrahiert. Nach Auftrennen der Gesamtlipide in die Einzellipide mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie wurden die aufgetrennten Lipide durch Natriummethylat in die Fettsäuremethylester umgeestert. Sodann erfolgte die gaschromatographische Analyse der Fettsäuremethylester der Triglyceride.
4. Der Triglyceridspiegel der Serumlipide konnte durch Ciba 13,437-Su bei allen Patienten erheblich, z.T. drastisch verringert werden; die Senkung betrug im Mittel etwa 61 %.
Der Phospholipidspiegel der Serumlipide konnte durch Ciba 13,437-Su nicht so stark verringert werden; die durchschnittliche Senkung lag bei etwa 31 %.
Das Fettsäuremuster der Serumtriglyceride erfuhr unter dem Einfluß von Ciba 13,437-Su keine signifikante Änderung.

5. Ciba 13,437-Su ist im allgemeinen sehr gut verträglich; Nebenwirkungen sind nur bei einem Patienten in Form gastrointestinaler Beschwerden beobachtet worden sowie eine Erhöhung der Serumtransaminaseaktivitäten.
6. Abschließend kann gesagt werden, daß Ciba 13,437-Su in besonderem Maße bei Hypertriglyceridämien zur Wirkung kommt. Es gilt neben Clofibrat zur Zeit als das wirksamste lipidsenkende Pharmakon bei Hyperlipoproteinämien vom Typ IV nach Fredrickson.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Hatch F.T., Lees R.S.: Practical Methods for Plasma Lipoprotein Analysis.
In: Advances in Lipid Research, Vol. 6, Academic Press, New York, (1968)
2. Fredrickson D.S., Lees R.S.: Familial Hyperlipoproteinemia. In: The metabolic Basis of inherited Diseases. Mc Graw-Hill Book Co., Inc., (1965)
3. Rapp W., Kahlke W.: Lipoprotein-Elektrophorese in Agarosegel. Clin. Chem. Acta 19:493, (1968)
4. Fredrickson D.S., Levy R.I., Lees R.S.: Fat Transport in Lipoproteins - an integrated Approach to Mechanisms and Disorders. New Engl. J. Med. 276:34, 94, 148, 173, 215. (1967)
5. Greten H.: Diagnose und Differenzierung von Hyperlipoproteinämien. Klin. Wschr. 47/17, (1969)
6. Braunsteiner H., Sailer S., Sandhofer F., die Panli R., Gabl F., Jung A. : Lipidwerte bei gesunden Personen und Patienten mit Myokardinfarkt. Wien. klin. Wschr. 77:859, (1965)
7. Albrink M. J., Man E. B.: Serum Triglycerides in coronary Artery Disease. Arch. Intern. Med. 103:4, (1959)
8. Epstein H. F.: Predicting coronary Heart Disease. J.A.M.A. 201:795, (1967)
9. Kremer G.J., Niemczyk H., Knick B.: Coronarsklerose und subklinischer Diabetes mellitus. Schweiz. med. Wschr. 97:735, (1967)
10. Ostrander L.J., Neff B.J., Block W.J., Francis Th., Epstein H.F.: Hyperglycemia and Hypertriglyceridemia among Persons with coronary Heart Disease. Ann. Intern. Med. 67:34, (1967)
11. Brown D.F., Kinch S.H., Doyle J.T.: Serum Triglycerides in Health and in ischemic Heart Disease. New Engl. J. Med. 273:947, (1965)
12. Knick B., Lange H.-J., Kössling F.K., Skoluda D., Kremer G.J.: Der Einfluß von Tolbutamid auf die diabetische Fettleber. Dtsch. Med. Wschr. 93:1954, (1968)

13. Widmer L.K., Hartmann G., Duchosal F., Plechel S.-Ch.: Risikofaktoren und Gliedmaßenarterien-Verschuß. Dtsch. Med. Wschr. 94:1107, (1969)
14. Kremer G.J.: Zur Klassifizierung und Therapie der Hyperlipidämien. Therapiewoche 10, 20, 420, (1970)
15. Knüchel F.: Hyperlipidämien: Vorkommen, Bedeutung, Therapie. Med. Welt 18:1848-1860, (1967)
16. Thorp J.M., Waring W.S.: Modification of Metabolism and Distribution of Lipids by Ethyl-Chlorophenoxyisobutyrate. Nature 194:948, (1962)
17. Oliver M.F.: Reduction of Serum-Lipid and Uric-Acid Levels by an orally active Androsterone. Lancet 1:1321, (1962)
18. Butterfield W.J.H., Fullerton H.W., Green K.G., Oliver M.F.: Symposion on Atromid. J. Atheroscler. Res. 3,5/6, (1963)
19. Kremer G.J.: Erste klin. Erfahrungen mit einer neuen lipidsenkenden Substanz. Therapiewoche 6, 20, 234, (1970)
20. Bianchine J.R., Weiss P., Peaston M.J.T., Hersey M.R., Lasagna L.: Metabolism of Su-13,437 - a new hypolipidemic Drug in Man. Clin. pharmacol. Ther. 11:97-105, (1970)
21. Folch J.M., Lees M., Sloane-Stanley H.: A simple Method for the Isolation and Purification of total Lipids from Animal Tissues. J. biol. Chem. 226:497, (1957)
22. Eggstein M., Kreutz F.H.: Eine neue Bestimmungsmethode der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. Klin. Wschr. 44:262, (1966)
23. Bartlett G.R.: Phosphorus Assay in Column Chromatography. J. biol. Chem. 234:466, (1959)
24. Doss M., Oette K.: Alkali-katalysierte Umesterungsmethoden für die gaschromatographische Analyse der Fettsäuremethylester aus Lipoiden. Zeitschr. für analyt. Chem. 243:350, (1968)
25. James A.T., Martin A.J.P.: Gas-Liquid Partition Chromatography: The Separation

- and Micro-Estimation of Volatile Fatty Acids from Formic Acid to Dodecanoic Acid. *Biochem. J.* 50:679 (1952)
26. Berkowitz D.J.: The Effects of Atomid on Serum Cholesterol, Serum Triglycerides, and radioactive Fat Tolerance in Patients with Hyperlipoidemia. *J. Atheroscler. Res.* 3:538 (1963)
27. Best M.M., Duncan H.C.: Hypoglyceridemic Effect of Ethyl-p-Chlorophenoxyisobutyrate With and Without Androsterone (P). *Circulation* 28:690 (1963)
28. Brehm G.: Beitrag zur Behandlung der Xanthomatosen. *Dermat. Wschr.* 154:484 (1968)
29. Danowski T.S., Novak J.F., Saul R.W., Vester J.W., Moses C.: Hypolipidemic Effect of Chlorophenoxyisobutyrate in adult-onset diabetes mellitus. *Clin. Pharm. Therapeut.* 7:631 (1966)
30. Feinberg L.J., Sandberg H., v.d. Stichele E., Warner H., Bellet S.: The Effects of Clofibrate on the Metabolism of C¹⁴ labeled Tripalmitin in the human Subject. *Metabolism* 16:618 (1967)
31. Fitzgerald J.D.: Wirkungsweise und klinische Erfolge von Regelan (Clofibrat). *Wien. klin. Wschr.* 79:716 (1967)
32. Gietz E.: Beeinflussung der Serumlipide durch Clofibrat bei der Atherosklerose. *Med. Klin.* 62:336 (1967)
33. Harrison M.T., Goldberg D.M.: The Effect of Atomid in Essential Hyperlipaemia. *J. Atheroscler. Res.* 3:561 (1963)
34. Hammerl H.: Klinisch-experimentelle Fettstoffwechseluntersuchungen mit Regelan. *Wien. klin. Wschr.* 79:720 (1967)
35. Laubinger G.: Erste Erfahrungen mit Clofibrat bei der Behandlung der Hypercholesterinämie. *Fortschr. Med.* 82:783 (1964)
36. Mason B., Perry C.B.: Effect of Clofibrate and Androsterone on hypercholesterolaemic Xanthmatosis. *Brit. Med. J.* 5427:102-103 (1965)
37. Oliver M.F.: Further Observations on the Effects of Atomid and of Ethyl-Chlorophenoxyisobutyrate on Serum Lipid Levels. *J. Atheroscler. Res.* 3:427, (1963)
38. Peak H.J., Mitchell A.S.: A two - year Evalution of Atomid for the control

- of abnormal blood Lipid Levels. Med. J. Australia 2:192, (1965)
39. Varkonyi G.: Erfahrungen mit Regelan comp. und Regelan bei Hypercholesterinämie. Therapiewoche 16:301, (1966)
 40. Wagener H., Frosch B.: Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen mit Äthyl-p-chlorphenoxyisobutyrat. Med. Klin. 59:1872, (1964)
 41. Thorp J.M.: Absorption and Distribution of Drugs. Livingstone (1964)
 42. Platt D.S., Thorp J.M.: Changes in the Weight and Composition of the Liver in the Rat, Dog and Monkey treated with Ethyl-Chlorophenoxyisobutyrate. Biochem. Pharmacol. 15:915, (1966)
 43. Maragondahis M.E., Hankin H.: Inhibition of hepatic Acetyl-CoA-Carboxylase by the Lipid lowering Agents, Clofibrate and Su-13,437. Res. Department, Ciba Pharmaceutical Co., Summit, N.J. 07901
 44. Elliot T.H., Hanam J.: The Metabolism of Tetralin. Biochem. J. 108:551-559, (1968)
 45. Thorp J.M.: Experimental Evaluation of an orally active Combination of Androsterone with Ethyl-Chlorophenoxyisobutyrate. Lancet 1:1332-1336, 1323, (1962)
 46. Reuter W., Seifert A.: Zur Behandlung der essentiellen Hyperlipidämie mit Clofibrat. Zeitschrift für die ges. inn. Med., Heft 12 (1969)
 47. Hagopian M., Robinson R.W.: The Effect of Chlorophenoxyisobutyrate on plasma Composition of Cholesteryl Esters and on Levels of Neutral Lipids. J. Atheroscler. Res. 8:21-27, (1968)
 48. Lück H.: Über den Einfluß von Ciba 13,437-Su auf das Fettsäuremuster der Cholesterinester und Phospholipide sowie auf den Cholesterinspiegel im Blutserum. Mainz (1971)
 49. Oriente P., Motolese M., Cerqua R., Mancini M.: Reduction of Serum Lipids in Familial Hyperlipidemias by a Tetralin Derivative. Int. Z. Pharmac. Ther. 2,4:348-353, (1969)
 50. Best M.M., Duncan C.H.: Preliminary Evaluation of the Hypolipidemic Effects in

- Man of a new Phenolic Ether, Su-13,437, Ciba. *J. Atheroscler. Res.* 10:103-106, (1969)
51. Hartmann G., Forster G.: Clinical Evalution of a new Hypolipidemic Drug, Ciba 13,437-Su. *J. Atheroscler. Res.* 10:235-246, (1968, 1969)
52. Weiss P., Dujovne C.A., Margolis S., Lasagna L., Bianchine J.R.: Effects of Su-13,437 on Serum Lipids in hyperlipoproteinemic Patients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 11, 1, 90-96 (1970) + 97-105 (1970)
53. Howard R.P., Alaupovic P., Brusco O.J., Fuhrman R.H.: Effects of Ethyl-Chlorophenoxyisobutyrate, alone or with Androsterone (Atromid) on Serum Lipids, Lipoproteins and related metabolic Parameters in normal and hyperlipidemic Subjects. *J. Atheroscler. Res.* 3:482, (1963)
54. Hellmann L., Zumoff B., Kessler G., Kara E., Rubin I.L., Rosenfeld R.S.: Reduction of Serum Cholesterol and Lipids by Ethyl Chlorophenoxyisobutyrate. *Ann. Int. Med.* 59:447 (1963). *J. Atheroscler. Res.* 3:454 (1963)
55. Kennedy M.C.S.: Ethyl Chlorophenoxyisobutyrate combined with Corticosteroids in Bronchial Asthma. *J. Atheroscler. Res.* 3:418 (1963)
56. Wroblewski F.: Remarks of the Significance of changes in Serum Transaminase Levels. *J. Atheroscler. Res.* 3:740 (1963)
57. Oliver M.F.: Atromid S and Atromid. *Practitioner* 198:424 (1964)
58. Oliver M.F., Roberts S.D., Hayes D., Partridge J.F., Suzman M.M., Bersohn L.: Effect of Atromid and Ethyl Chlorophenoxyisobutyrate on anticoagulant Requirements. *Lancet* 1:143 (1963)
59. Proust B.J., Edwards E.A.: Agranulocytosis during Administration of Atromid. *Brit. Med. J.* 2:543 (1963)
60. Mc Millan D.C., Oliver M.F., Simpson J.D., Tothill P.: Effect of Ethyl Chlorophenoxyisobutyrate on Weight, Plasma Volume, total Body-water, and free fatty Acids. *Lancet* 2:924 (1965)

61. Braunsteiner H., Herbst M., Sandhofer F., Sailer S.: Langzeitbehandlung von bisher therapierefraktären Fällen primärer Hypertriglyceridämie des Erwachsenen mit Äthyl-p-Chlorphenoxyisobutyrat. Dtsch. Med. Wschr. 50:2302-2308, (1967)
62. Schrade W., Böhle E., Biegler R., Teicke R., Ullrich B.: Gaschromatographische Untersuchungen der Serumfettsäuren des Menschen. Klin. Wschr. 38:739-752, (1960)
63. Kirkeby K., Bjerkedal I., Hjermann I.: The fatty Acid Composition in Serum following Myocardial Infarction. Acta med. scand. 183:149-151, (1968)

Herrn Prof.Dr.med. P. Schölmerich danke
ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Prof.Dr.med. G.J. Kremer sei für die
freundliche Anleitung und Förderung, die er
mir bei der Durchführung der Arbeit zuteil
werden ließ sowie für die Übernahme des
Referates herzlich gedankt.

LEBENS LAUF

Am 19. Juni 1945 wurde ich, Roger Egmont Kramer, als Sohn des prakt. Arztes Dr.med. Oscar Albert Kramer und seiner Ehefrau Maria Elisabeth, geb. Baumann in Grossgmain/Salzburg geboren.

Nach 4jährigem Besuch der Gutenbergschule Karlsruhe trat ich am 10. April 1956 in das Helmholtz-Gymnasium Karlsruhe ein, wo ich im März 1965 die Reifeprüfung ablegte. Im April 1965 nahm ich das Studium der Zahnheilkunde an der Universität Heidelberg auf, wo ich im September 1966 das Vorphysikum bestand. Im Oktober 1966 wechselte ich an die Freie Universität Berlin und legte im April 1968 das Physikum ab. Das Staatsexamen der Zahnheilkunde bestand ich am 5. Juli 1971 an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

